

**CONCEPTION, SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION D'UN MONOMÈRE POUR LA FABRICATION DE  
NANOSTRUCTURES DE TYPE CAPSULES**

par

**Audrey Bonin**

Mémoire présenté au Département de chimie en vue  
de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

FACULTÉ DES SCIENCES  
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, Juin 2014

Le 21 mai

*Le jury a accepté le dépôt du mémoire de madame Audrey Bonin  
Dans sa version finale*

Membres du jury

Professeur Yves Dory  
Directeur de recherche  
Département de chimie

Professeur Yue Zhao  
Membre interne  
Département de chimie

Professeur Armand Soldera  
Président-rapporteur  
Département de chimie

*One never notices what has been done; one can only see what remains to be done.*

**Marie Curie**

## SOMMAIRE

Cet ouvrage porte sur la conception, la synthèse et la caractérisation de sphères supramoléculaires auto-assemblées. Si le groupe Dory a, par le passé, été en mesure d'effectuer la synthèse d'un type de sphères avec 4 unités monomères, le but de cette recherche a été de développer des monomères qui tendraient vers des sphères à 8 unités voire même 20. Suite à de nombreuses idées, nous avons orienté notre recherche davantage sur un type de monomère afin de pouvoir le synthétiser en quantité suffisamment importante pour pouvoir le caractériser. Une idée aussi novatrice a nécessité plusieurs mois de travail pour parvenir à un produit satisfaisant et suffisamment pur pour commencer la caractérisation.

Le chapitre un fait état de la conception et des essais de synthèse vers un monomère fluoré.

Le chapitre deux décrit les différentes étapes menant au monomère éthylé, de la conception à la caractérisation.

Le chapitre trois aborde différents projets incomplets qui ont été entamés à la fin de la période de recherche.

### MOTS CLÉS

Chimie supramoléculaire

Capsule

Fluor

Échelle nanométrique

Lactame

## REMERCIEMENTS

Il serait tout à fait inconvenant de ne pas remercier en premier lieu le professeur Yves Dory pour m'avoir accueillie dans son laboratoire. Alors que je n'avais pas commencé ma maîtrise, je lui avouais d'entrée de jeu que je n'aimais pas la chimie organique et encore moins la synthèse... Ce que j'ai finalement fait pendant plus d'un an... À ma grande surprise, je me suis découvert un certain intérêt pour cette branche. Ainsi, Yves ne m'aura pas seulement permis d'obtenir un diplôme dans un environnement de travail plus que stimulant, il m'aura aussi permis de découvrir un intérêt soudain pour une sphère de la chimie que j'avais abandonnée. Merci également pour les nombreux calculs de modélisation.

En mentionnant l'environnement de travail stimulant, il est impossible de passer sous silence les heures de plaisir passées au *labo du bonheur*. Notamment avec Sophie Beauchemin, que j'ai malheureusement trop influencée : merci Sophie pour les heures passées avec moi à parler de chimie, de tes enfants, de ma mère... Merci Sophie pour ta patience et pour avoir toujours 24 ans. Merci d'être une collègue remarquable. Laurianne Bouchard et Elodie Grange avec qui je formais un trio assez incroyable pour déranger les gars. Les gars... Philippe et Arnaud qui ont vu le laboratoire changer progressivement à partir de mon arrivée, la palette de couleur de la décoration se déplaçant de plus en plus vers le rose... Le terme « les gars » ne serait pas complet sans la mention de Guillaume et Jean-François, que j'ai eu la chance de continuer à côtoyer après nos trois années de baccalauréat ensemble. Nicholas qui nous a malheureusement accompagné seulement quelques mois... Hà et Thomas qui se sont ajoutés vers la fin de ma maîtrise. Ainsi que les stagiaires que j'ai eus à superviser, Tyler Buote et Tommy Bernier.

L'équipe du *labo du bonheur* ne serait pas complète sans mes collègues chimistes et pharmacologues! Je tiens à remercier de façon plus spécifique le laboratoire Marsault, notamment Marie-Claude, Marc-André, Éloïc, Phillippe Hogan, Félix et Hugo.

Je me dois de remercier tous les professionnels de recherches qui ont apporté leur support et leur expertise dans le cadre de mes travaux. Entre autre René Gagnon au MS, Daniel Fortin à la DRX, les membres du CCM notamment Irène pour le MEB et Charles pour le MET, Luc Tremblay au 600 MHz.

Je voudrais également exprimer ma reconnaissance envers Solange, Sylvie et Lise, les secrétaires de chimie et de pharmacologie pour résoudre nos problèmes d'ordre logistique. Jean-Marc pour répondre à nos questions et nous référer aux personnes à joindre lorsque besoin est. Merci Jean-Marc de veiller au bon fonctionnement du département.

Je souhaite également profiter de la tribune qui m'est offerte ici pour remercier mes parents, Roland et Denise pour leur soutien financier, émotionnel et alimentaire tout au long des cinq années que j'ai passées à Sherbrooke. Je veux les remercier de leur patience, de m'écouter parler de chimie, de leur compréhension lorsque je vivais des évaluations importantes et de leurs encouragements constants. Maman, ton courage et ta détermination sont des exemples inspirants, quand je serai grande, je serai comme toi.

Je veux remercier mon frère Yanick et ma belle-sœur France pour garder le fort quand je suis à Sherbrooke.

J'en profite pour remercier de nombreux amis qui auront laissé une trace indélébile dans mon cœur au cours de mon passage à l'Université. Je pense entre autre à David, ainsi que les membres de la promo Hocus Pocus et tout particulièrement Marie-Eve.

Un immense merci à tous mes amis de Joliette qui n'auront jamais compris mon désir de m'éloigner de la sorte. Merci à Mélanie et Marie-Ève de m'avoir toujours encouragée, à Danny, Audrée, Marie-Pier, Josianne, Karine et Jennyfer d'avoir partager leur expérience universitaire lors des trop rares soupers qu'on a eus. Merci à Marie-Christine qui n'aura pas eu l'occasion de voir la fin.

Finalement, un remerciement tout spécial à mes derniers évaluateurs, Armand et Yue pour leur patience et le travail qu'ils auront accompli sur ce texte.

## TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE .....	III
REMERCIEMENTS .....	IV
TABLE DES MATIÈRES .....	VI
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	VIII
LISTE DES TABLEAUX .....	IX
LISTE DES FIGURES .....	X
LISTE DES ÉQUATIONS .....	XII
LISTE DES SCHÉMAS .....	XIII
INTRODUCTION .....	1
I.1. La chimie supramoléculaire .....	2
I.1.1. Liens non-covalents .....	3
I.1.1.1. Les interactions ioniques .....	4
I.1.1.2. Les ponts hydrogènes .....	5
I.1.1.3. Les interactions dipôle-dipôle .....	5
I.1.1.4. Les interactions $\pi$ - $\pi$ .....	5
I.1.2. Les architectures dans la littérature .....	6
I.1.2.1. Capsules dimériques .....	6
I.1.2.2. Architecture balle de tennis .....	7
I.1.2.3. Architecture cubique .....	8
I.1.2.4. Architecture intramoléculaire .....	8
I.2. La conception de monomères au sein du laboratoire Dory .....	9
I.2.1. Briques moléculaires à six membres .....	10
I.2.2. Briques moléculaires chirales à six membres <sup>36</sup> .....	13
I.2.3. Briques moléculaires à sept membres <sup>36</sup> .....	15
CHAPITRE 1 : CONCEPTION ET SYNTHÈSE D'UN MONOMÈRE FLUORÉ .....	20
1.1. Conception .....	20
1.1.1. Les liaisons fluorées .....	20
1.2. Synthèse .....	23
CHAPITRE 2 : CONCEPTION, SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION D'UN MONOMÈRE ÉTHYLÉ .....	28
2.1. Conception .....	28

2.2. Synthèse .....	31
2.2.1. Produit de départ instable .....	33
2.2.2. Une alkylation efficace.....	34
2.2.3. Une bromation sportive .....	34
2.2.4. Cyclisation.....	37
2.3. Caractérisation .....	39
2.3.1. Spectrométrie de masse .....	39
2.3.2. Résonance magnétique nucléaire .....	41
2.3.3. Étude cristallographique par diffraction rayons-X.....	41
2.3.3.1. Diffraction des rayons-X aux petits angles.....	41
2.3.4. Microscopie électronique à balayage .....	46
CHAPITRE 3 : PROJETS INCOMPLETS.....	51
3.1. Retrait des donneurs d'hydrogène .....	51
3.2. Développement d'une molécule fluorée de type trityl.....	53
CONCLUSION GÉNÉRALE .....	57
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	60
Remarques générales .....	60
Modes opératoires.....	61
RÉFÉRENCES ET NOTES .....	66
ANNEXE 1 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS.....	67
ANNEXE 2 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ 24 .....	75



## LISTE DES ABRÉVIATIONS

Å	Angström
AcOet	Acétate d'éthyle
AcOH	Acide acétique
Bu <sub>3</sub> P	Tributylphosphine
Bz <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peroxyde de benzoyle
CCl <sub>4</sub>	Tétrachlorure de carbone
CCM	Chromatographie sur couche mince
DMF	Diméthylformamide
DRX	Diffraction rayon-X
Et <sub>3</sub> N	Triéthylamine
FEG	Field emission gun
LDA	Lithium diisopropylamine
MEB	Microscope électronique à balayage
MET	Microscope électronique à transmission
MeCN	Acétonitrile
MeI	Iodure de méthyle
MeOH	Méthanol
NBS	N-Bromosuccinimide
PhCH <sub>2</sub> Br	Bromométhylbenzène
RMN	Résonance magnétique nucléaire
TBAF	Fluorure de tetra-butylammonium
THF	Tétrahydrofurane
TMSCN	Cyanure de triméthylsilyl
SAR	Structure activity relationship
SAXS	Small angle X-ray spectroscopy

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Rendements de l'alkylation en alpha des carbonyles du produit <b>a</b> par différents RX en utilisant du CsF ou du KF <sup>35</sup> .....	26
<b>Tableau 2.</b> Énergies calculées pour les différentes possibilités d'architectures de briques moléculaires à 7 membres. ....	31
<b>Tableau G.1 :</b> Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs. ....	60

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Architectures majestueuses connues a) représentation de la tour de Babel b) l'acropole d'Athènes c) l'île palmier de Dubaï d) la basilique Basile le bienheureux à Moscou .....	1
<b>Figure 2.</b> Insertion d'une tige rigide dans le macrocycle, insertion orientée par la création des ponts halogènes.....	4
<b>Figure 3.</b> Agencement des cycles selon des interactions intermoléculaires aromatiques *Reproduit avec la permission de The Royal Society Chemistry .....	6
<b>Figure 4.</b> Assemblage dimérique formé de calixarènes .....	7
<b>Figure 5.</b> Assemblage balle de tennis.....	7
<b>Figure 6.</b> Assemblage cubique à partir d'un résorcinarène .....	8
<b>Figure 7.</b> Capsule dont la fermeture est intramoléculaire .....	9
<b>Figure 8.</b> Polyèdres de Platon.....	10
<b>Figure 9:</b> Assemblages modélisés (calcul AM1) pour le monomère <b>7</b> a) assemblage dimérique, tétramérique et octamérique b) courbure nécessaire à l'obtention de l'assemblage conséquent <sup>6</sup> ....	12
<b>Figure 10.</b> Brique chirale.....	13
<b>Figure 11 :</b> Énergie de stabilisation modélisée (calcul AM1) engendrée par l'assemblage des monomères a) monomère <b>7</b> b) monomère <b>8</b> <sup>36</sup> .....	14
<b>Figure 12.</b> Courbures associées aux différents monomères conçus (calculs AM1): a) brique moléculaire à six membres b) brique moléculaire chirale à six membre c) brique moléculaire à sept membres ( <i>les méthyles en alpha des carbonyles ont été omis pour des raisons de clarté.</i> <sup>36</sup> .....	15
<b>Figure 13.</b> Spectre de masse obtenu pour les tests d'encapsulation dans un mélange 1 :1 CHCl <sub>3</sub> : CH <sub>3</sub> CN avec du Et <sub>4</sub> N <sup>+</sup> PF <sub>6</sub> <sup>-3</sup> <sup>36</sup> .....	18
Une modélisation de la capsule a été faite pour illustrer l'assemblage possible obtenu en solution (voir Figure 14). Naturellement, ce genre d'architecture est toujours en mouvement et son existence est toujours en équilibre avec son monomère <b>9</b> libre. ....	18
<b>Figure 14.</b> Capsule modélisée (calcul AM1).....	19
<b>Figure 15.</b> Brique à sept membres fluorée .....	20
<b>Figure 16.</b> Agencement cristallin d'un sel de ruthénium comportant des chaînes fluorées (fluor en <i>vert lime</i> , chlore en <i>vert</i> , azote en <i>orange</i> ) .....	21
<b>Figure 17.</b> Agencement hélicoïdal des chaînes fluorées .....	22

<b>Figure 18 :</b> Schéma représentant l'effet de l'encombrement stérique sur l'assemblage supramoléculaire.	28
<b>Figure 19.</b> Assemblage en capsule du monomère <b>9</b> (Capsule selon des calculs MM2, les atomes d'hydrogène ont été cachés pour des raisons de clarté)	29
<b>Figure 20.</b> Brique moléculaire à 7 membres et chaînes éthyles (Calypso)	30
<b>Figure 21.</b> Brique moléculaire à 7 membres sans chaînes	30
<b>Figure 23.</b> Spectre de masse d'une solution de Calypso dans un mélange 1:1 d'acétonitrile et de chloroforme avec du tétraéthylphosphonium hexafluorophosphate	40
<b>Figure 24.</b> Courbe de diffraction d'une solution 0.1% de Calypso dans l'acétonitrile.	43
<b>Figure 25.</b> Courbe de diffraction des particules de Calypso dans la solution 0,1% Calypso dans acétonitrile	44
<b>Figure 26.</b> Hypothèses des formes probables d'agrégats de Calypso en solution a) hypothèse 1 b) hypothèse 2 (globule rouge)	45
<b>Figure 27.</b> Observation de l'hypothèse (b) sous un autre angle.	46
<b>Figure 28.</b> Schéma d'un microscope électronique à balayage	47
<b>Figure 29.</b> Photos de Calypso prises au MEB	49
<b>Figure 30.</b> Photos du monomère <b>9</b> prises au MEB	50
<b>Figure 31.</b> Monomère à 6 membres avec donneurs bloqués	51
<b>Figure 32.</b> Monomère de type trityl	53
<b>Figure 33.</b> Aperçu de la capsid du virus d'immunodéficience humaine	54

## LISTE DES ÉQUATIONS

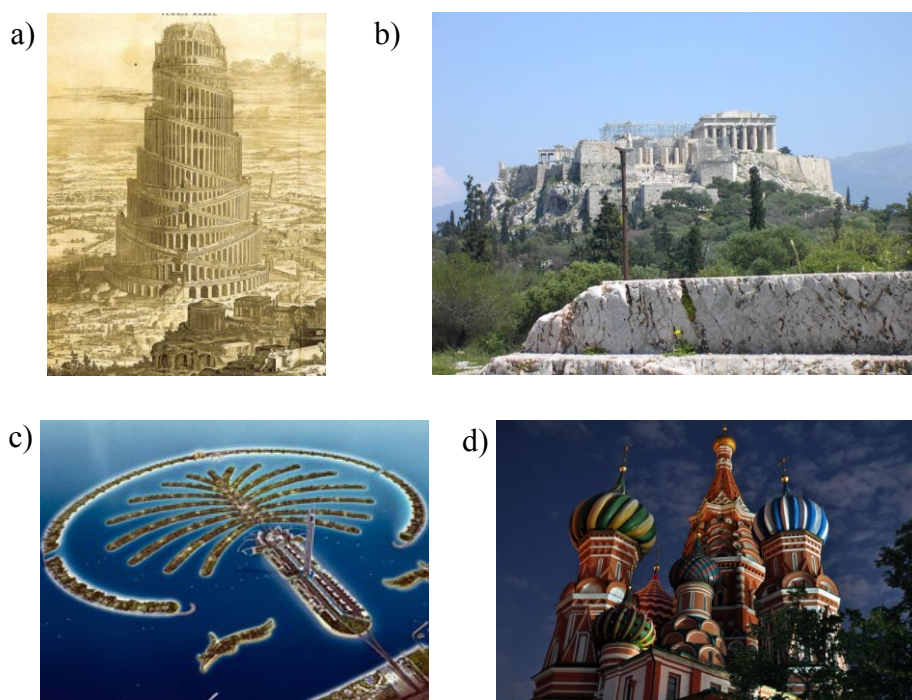
Équation 1	25
Équation 2	26
Équation 3	33
Équation 4	34
Équation 5	37

## LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1 .....	11
Schéma 2 .....	16
Schéma 3 .....	23
Schéma 4 <sup>50</sup> .....	25
Schéma 5 .....	32
Schéma 6 .....	36
Schéma 7 .....	38
Schéma 8 .....	52
Schéma 9 .....	54
Schéma 10 .....	55
Schéma 11 .....	58

## INTRODUCTION

De tous les temps, les Hommes ont été fasciné par les architectures grandioses. Il n'y a qu'à penser à la tour de Babel qui devait aller rejoindre les cieux<sup>1</sup>, à l'acropole d'Athènes et aux jardins de Babylone. Même dans l'antiquité, les projets ne manquaient pas, malgré l'absence de ressources. Avec la venue de la technologie et des machines, les projets qui relevaient de l'impossible sont maintenant choses courantes. La création de l'île de Dubaï, les hôtels sous-marins et la majestueuse basilique Basile le Bienheureux sont des concepts sur lesquels Jules Verne aurait pu écrire.



**Figure 1.** Architectures majestueuses connues a) représentation de la tour de Babel<sup>2</sup> b) l'acropole d'Athènes<sup>3</sup> c) l'île palmier de Dubaï<sup>4</sup> d) la basilique Basile le bienheureux à Moscou<sup>5</sup>

Dubaï est sans aucun doute le projet le plus extravagant qu'il aura été permis de voir. Créer une île en forme de palmier et un archipel en forme de carte du monde... Est-il possible que l'Homme aie atteint les limites des projets grandiloquents?

Si les idées de grandeur ont été les projets fétiches depuis les cinq mille dernières années, le regard de la science se tourne maintenant vers des projets tout aussi fascinants, mais de taille nanométrique. Alors que la science s'impose dans des créations de taille plus modeste, le défi n'en reste pas moins

titanesque. La délicatesse requise par ce type de projet ajoute à elle seule une dimension impressionnante. Si Thomas Edison a créé des filaments de carbone par épitaxie pour ses ampoules incandescentes,<sup>6</sup> les architectures promises par la science à l'heure actuelle sont un amalgame de complexité et de créativité, couplées avec une échelle nanométrique. Des voitures moléculaires aux anneaux borroméens<sup>7</sup> le scientifique moyen se retrouve devant un vaste territoire à défricher où les seules limites pouvant être atteintes seront celles qu'il s'imposera.

Devant l'essor des nanotechnologies, la chimie supramoléculaire s'impose de plus en plus comme une technique de choix pour la conception des « nanoproyets ». La chimie supramoléculaire devient donc la tronçonneuse du scientifique dans son territoire vierge.

Alors que les techniques de lithographie (approches *top-down*) pourraient être comparées à de la sculpture, la chimie supramoléculaire (approche *bottom-up*) relève plus d'une construction de brique, où les morceaux sont assemblés un à un.

Immersion dans un monde les idées sont de grandeur et la taille des projets lilliputienne.

## **I.1. La chimie supramoléculaire**

Alors que la chimie qui est l'étude de la matière et de ses transformations remonte à des temps immémoriaux, souvenons-nous de Démocrite qui faisait ses premiers textes sur la présence de « particules indivisibles » 400 ans av. J-C.<sup>8</sup> La chimie supramoléculaire telle qu'on la connaît a vu ses premiers balbutiements au courant du siècle dernier avec entre autres Jean-Marie Lehn, récipiendaire du prix Nobel de chimie de 1987 pour ses travaux sur le sujet<sup>9</sup> en collaboration avec Cram<sup>10</sup> et Pedersen.<sup>11</sup> Ce sont leurs travaux sur les éthers couronnes et molécules du même acabit qui leurs ont valu le prestigieux prix. C'est également à cette période que Jean-Marie Lehn a introduit les concepts de chimie supramoléculaire au cœur même des concepts de reconnaissance moléculaire.<sup>12</sup>

Un domaine de recherche aussi récent permet l'exploration d'une pléiade d'idées et de concepts. Si la mer de projets est attrayante pour tout chercheur créatif, s'orienter vers la chimie supramoléculaire, c'est se lancer à corps perdu dans l'inconnu. La possibilité infinie de monomères et de motifs d'agencement fait en sorte que la répétition dans les travaux est impossible.



Au sein du laboratoire Dory, la question des assemblages de type capsule a été soulevée dans le but d'emprisonner des molécules d'intérêt pharmacologique. Quelques projets d'encapsulation de médicaments sont déjà à l'essai sur des rongeurs, notamment le groupe de Liu qui propose des essais avec la doxorubicine dans des micelles de polyrotaxane.<sup>13</sup> Les résultats obtenus avec la doxorubicine encapsulée sont supérieurs à ceux obtenus avec la doxorubicine en solution, ainsi cette approche pourrait être une voie à observer pour augmenter l'efficacité médicamenteuse. La principale caractéristique des micelles ainsi que des capsules qui seront conceptualisées dans le cadre de ce projet est très certainement leur caractère d'auto-organisation. Ce caractère tire son origine entre autre dans les liens non-covalents qui maintiennent la structure.

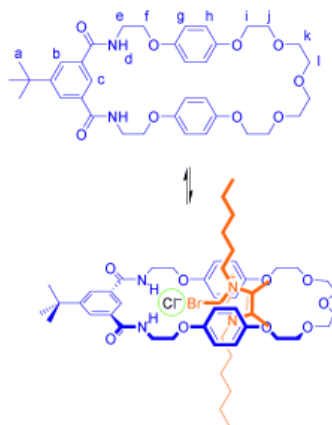
#### I.1.1. Liens non-covalents

Les liens non-covalents sont le pain et le beurre du chimiste supramoléculaire. Ce sont avec ces liens qu'il devient possible d'assembler les briques pour former la structure finale. Jean-Marie Lehn décrivait la chimie supramoléculaire comme de la « chimie molle »<sup>14</sup> puisque toute l'architecture est maintenue par ce qu'il est possible d'appeler des liens faibles.

Des liens non covalents bien planifiés peuvent être garants d'une structure auto-assemblée. À l'inverse, des briques moléculaires qui ne comportent pas d'éléments pouvant apporter des liaisons intermoléculaires non-covalentes signent l'échec de la structure. Toute la structure repose sur ces liens. Ceux-ci pourraient être comparés au mortier lors de l'érection d'une maison. À l'instar du choix des matériaux que les petits cochons ont pris pour leurs maisons, le loup ayant détruit les plus faibles; le choix des liens non-covalents qui retiendront la structure déterminera dans quelles conditions celle-ci pourra exister.

C'est pour cette raison que la connaissance des liaisons non-covalentes est importante, mais plus encore, l'utilisation judicieuse de celles-ci ainsi que le design doivent être mis en valeur lors de la création des projets supramoléculaires. La particularité de ces projets réside souvent dans le but d'encapsulation, ainsi, les liaisons non-covalentes formées par l'hôte avec l'invité doivent être prises en considération dès le début du projet.<sup>15</sup> À partir du moment où le souhait devient d'encapsuler une molécule, le concept de reconnaissance moléculaire fait son entrée et le principal moteur de ladite reconnaissance moléculaire est le type de liens que l'hôte peut faire avec l'invité.<sup>16</sup> Dans le même

ordre d'idée, pensons à la synthèse des pseudo-rotaxanes proposée par Beer<sup>17</sup> qui fait intervenir les liaisons halogènes comme bases pour l'insertion de la tige dans la molécule circulaire.



**Figure 2.** Insertion d'une tige rigide dans le macrocycle, insertion orientée par la création des ponts halogènes.<sup>18</sup>

Plusieurs liens non-covalents sont disponibles et peuvent être intégrés plus ou moins facilement en synthèse. Quelques-uns des plus connus et plus populaires seront abordés ici.

#### 1.1.1.1. Les interactions ioniques

Les interactions ioniques sont sans aucun doute les interactions intermoléculaires possibles les plus fortes. Leur gamme de force de lien chevauchant celle des liens covalents avec des valeurs de 100 à 350 kJ/mol.<sup>19</sup> Ces interactions, bien que très fortes, ne sont pas conçues pour résister en solution. De plus, elles peuvent devenir considérablement complexes à intégrer dans une synthèse.

Les ions peuvent également faire des interactions avec des molécules qui possèdent des charges partielles. Ce qui permet au chimiste d'obtenir des interactions de type ion-dipôle, anion- $\pi$  ou encore cation- $\pi$ .

#### I.1.1.2. Les ponts hydrogènes

Grands gagnants de la popularité auprès des chimistes supramoléculaires, les ponts hydrogènes sont un classique des structures auto-assemblées. Leur intégration facile en synthèse et leurs caractéristiques hautement directionnelles en font des candidats de choix dans la conception des briques moléculaires. Avec une force de lien en général entre 4 et 60 kJ/mol, quoique de très forts ponts hydrogènes de l'ordre du 120 kJ/mol ont été aperçus dans des conditions très acides,<sup>20</sup> ils sont des alliés précieux pour l'auto-assemblage. Les ponts hydrogènes se caractérisent par le partage d'un proton entre deux groupements. La force du pont créé sera dépendante de l'électronégativité des éléments qui forment le pont.<sup>21</sup>

Naturellement, la force du lien aura un impact direct sur la longueur de celui-ci. Alors que la valeur standard se situe généralement autour de 2 Å, des longueurs de liens de l'ordre de 1,2 à 4 Å sont rencontrées dans la littérature.

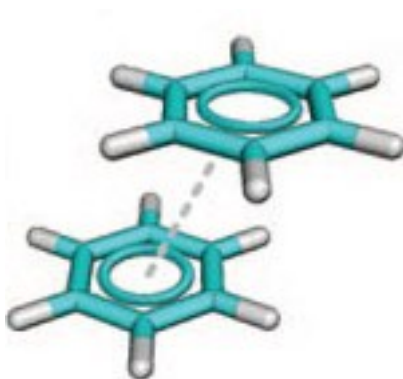
#### I.1.1.3. Les interactions dipôle-dipôle

Si les ponts hydrogènes sont un cas particulier de dipôle, ceux-ci méritent quand même leur propre section. Dépendant de l'électronégativité des atomes constituant le lien, ces interactions vont chercher des forces de liens de l'ordre 5 à 50 kJ/mol.<sup>22</sup> C'est l'alignement relatif entre les deux atomes qui pourra déterminer la force et l'énergie du lien. Outre le pont hydrogènes qui est un cas particulier, il y a aussi les liaisons halogènes qui sont des cas de dipôle.<sup>23</sup> Dans les cas de ponts halogénés, la force des liens engendrés peut aller jusqu'à 200 kJ/mol. Cette force particulière pourrait provenir de la nature beaucoup plus polarisable du lien carbone-halogène, par rapport au lien carbone-hydrogènes.

#### I.1.1.4. Les interactions $\pi$ - $\pi$

Les interactions  $\pi$ - $\pi$  sont très communes lorsque des cycles aromatiques arrivent dans le décor. Ces interactions sont quand même particulières puisqu'elles peuvent avoir lieu de deux manières différentes. Les schémas d'empilement face-à-face ont été observés dans la littérature<sup>24</sup> (voir figure 2). Les

énergies associées à ce type d'interaction sont de l'ordre de la dizaine de kJ/mol. Plus longs que d'autres types de liens non-covalents, les cycles se retrouvent en général à une distance d'environ 3.5 Å.



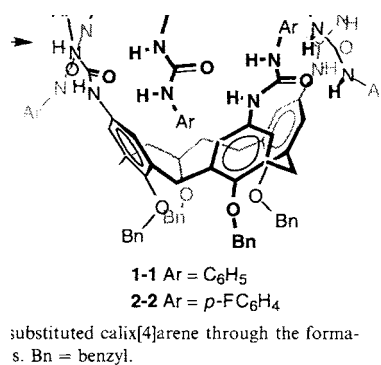
**Figure 3.** Agencement des cycles selon des interactions intermoléculaires aromatiques<sup>25</sup> \*Reproduit avec la permission de The Royal Society Chemistry

#### I.1.2. Les architectures dans la littérature

Les projets de capsules et d'encapsulation nanométriques datent de seulement quelques dizaines d'années. Bien que très récents, ces projets ont déjà marqué la littérature. Beaucoup de projets d'encapsulation ont pu être recensés, il était entendu que nous souhaitions notre part du lion. Les assemblages connus utilisent particulièrement, à l'heure actuelle, des molécules de types résorcinarène, calixarène<sup>26</sup> ou encore glycoluril.

##### I.1.2.1. Capsules dimériques

Parmi les premières capsules à avoir été publiées, les capsules dimériques sont des capsules formées de calixarène que Böhmer<sup>27</sup> et Rebek<sup>28</sup> ont découvert sensiblement en même temps. Les calixarènes sur lesquels Rebek a ajouté des urées se ferment avec des ponts hydrogènes entre les deux moitiés.

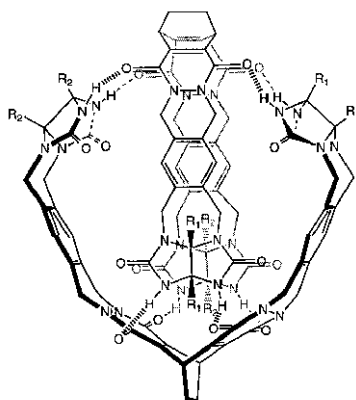


**Figure 4.** Assemblage dimérique formé de calixarènes<sup>29</sup>

Dans cette capsule montrée à la figure 4, Rebek est parvenu à encapsuler du fluorobenzène et la preuve a pu être faite par RMN.

#### I.1.2.2. Architecture balle de tennis

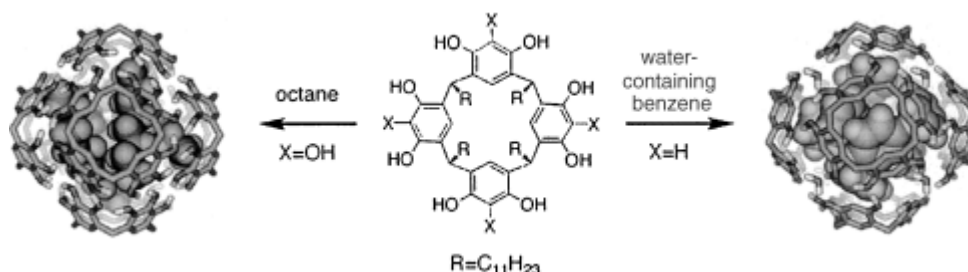
Les balles de tennis sont une structure qui a été mise au point par Rebek. L'utilisation judicieuse des diphenylglycolurils qui s'assemblent de façon perpendiculaire fait en sorte que l'architecture était très novatrice.<sup>30</sup> La particularité de ces assemblages réside dans le fait que les diphenylglycolurils peuvent être espacés en plaçant des cycles à six membres entre les deux glycolurils.



**Figure 5.** Assemblage balle de tennis<sup>31</sup>

### I.1.2.3. Architecture cubique

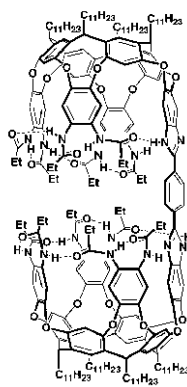
L'utilisation d'un monomère carré a permis l'accès à la construction d'une architecture de type cubique. Le cube, soit l'hexamère, est d'ailleurs l'architecture de synthèse la plus complexe créée jusqu'à ce jour. L'utilisation d'un résorcinarène a permis l'accès à ce type d'assemblage. De plus, la modulation des groupements sur le résorcinarène a fait en sorte de modifier le type de cube obtenu. L'utilisation d'un groupement hydroxyle en position X (voir figure 6) a permis l'encapsulation de 4 molécules d'octane alors que l'utilisation de l'hydrogène en position X a mené à l'encapsulation de 8 molécules de benzène. Fait intéressant, lors de l'encapsulation des molécules de benzène, des molécules d'eau se sont positionnées sur les sommets du cube.



**Figure 6.** Assemblage cubique à partir d'un résorcinarène<sup>32</sup>

### I.1.2.4. Architecture intramoléculaire

Un type de capsule particulièrement intéressant, tant au niveau de la structure que de la synthèse a été mise au point par Rebek. Cette capsule est en fait une seule molécule possédant la capacité de faire plusieurs ponts hydrogènes de manière intramoléculaire. De ce fait, il serait plus judicieux de la classer parmi un autre type d'assemblage hôte-invité, soit un cavitand. La molécule en tant que telle est plutôt complexe et la fermeture est assurée par des résorcinarènes. La capsule, une fois fermée, offre un volume interne d'environ 800 Å.<sup>33</sup>



**Figure 7.** Capsule dont la fermeture est intramoléculaire<sup>34</sup>

Souhaitant ardemment se dissocier des monomères typiques retrouvés dans la littérature, un nouveau type de monomère a été conçu au sein du laboratoire Dory. Loin des résorcinarènes et des calixarènes, de nouvelles molécules ont fait leur apparition.

## **I.2. La conception de monomères au sein du laboratoire Dory**

Forts des exemples de la littérature, nous avons utilisé les caractéristiques récurrentes dans les différents monomères aperçus dans les publications des quinze dernières années. C'est-à-dire qu'il nous a semblé que les concepts de ponts hydrogènes figuraient parmi les détails les plus importants. Un autre concept itératif dans le design des monomères était la forme du monomère. En effet, chaque monomère créé avait une certaine flexibilité de sorte qu'il pouvait adopter une conformation courbée.

Toutefois, comme mentionné plus haut, nous souhaitions nous éloigner des classiques redondants de calixarènes et résorcinarènes; l'innovation semblant un peu restreinte dans cette voie.

Ainsi, l'idée a germé de créer un monomère ayant une certaine courbure et la possibilité de former des ponts hydrogènes. Il a été mentionné à la section I.1.1 l'importance des liaisons intermoléculaires dans la conception d'assemblages supramoléculaires, nous avons donc choisi d'orienter celles-ci vers les ponts hydrogènes. De plus, en les disposant habilement dans la molécule lors du design de celle-ci, il était possible d'avoir une bonne approximation, par modélisation, de la capsule pouvant être créée avec le monomère conçu. La courbure avait été répertoriée dans tous les monomères publiés. En effet, il est possible d'observer que tous les monomères présentés dans les figures 4 à 7 sont concaves.

La troisième caractéristique que nous avons choisi d'intégrer à nos monomères a été la forme triangulaire. En effet, en utilisant ce polygone régulier, il permettait l'accès à trois des cinq polyèdres de Platon



**Figure 8.** Polyèdres de Platon<sup>35</sup>

Les polyèdres accessibles étant le tétraèdre (jaune), l'octaèdre (vert) et l'icosaèdre (indigo).

Le laboratoire ayant un intérêt pour la chimie médicinale, avec une orientation toute particulière vers la chimie peptidique, il semblait logique d'intégrer ce savoir dans la conception des monomères. Le laboratoire a donc concentré ses efforts sur les liens amides. L'intégration des amides assurerait une chimie assez robuste et l'apparition des ponts hydrogènes tant souhaités.

Plusieurs essais ont été nécessaires avant d'aller chercher les lauriers de la victoire, les prochaines sections feront un bref état des premiers monomères conçus.

### I.2.1. Briques moléculaires à six membres<sup>36</sup>

Le premier essai effectué au sein du laboratoire Dory a été de travailler avec un noyau aromatique sur lequel était greffé trois lactames à six membres. À partir du produit commercial **1** aperçu au schéma 1, une synthèse plutôt rapide, mais offrant des rendements considérablement médiocres pour les deux premières réactions, a été développée. Néanmoins, le produit attendu a pu être obtenu, les réactions suivantes offrant des rendements nettement plus intéressants. L'estérification astucieuse utilisant le diazométhane a assuré l'obtention d'un produit quasi pur à 84%. La classique réaction de Whol-Ziegler a ensuite été mise à profit pour obtenir le produit **6**. Suite à l'obtention du bromure **6**, une cyclisation plutôt futée a été instaurée directement dans l'ammoniac, mais comme mentionné au schéma 1, il n'a été que partiellement purifié. La purification étant plutôt mal aisée puisque le produit **7** n'est pas très



solubles dans les solvants organiques usuels, ainsi que les autres trilactames qui seront présentés au cours de ce mémoire.

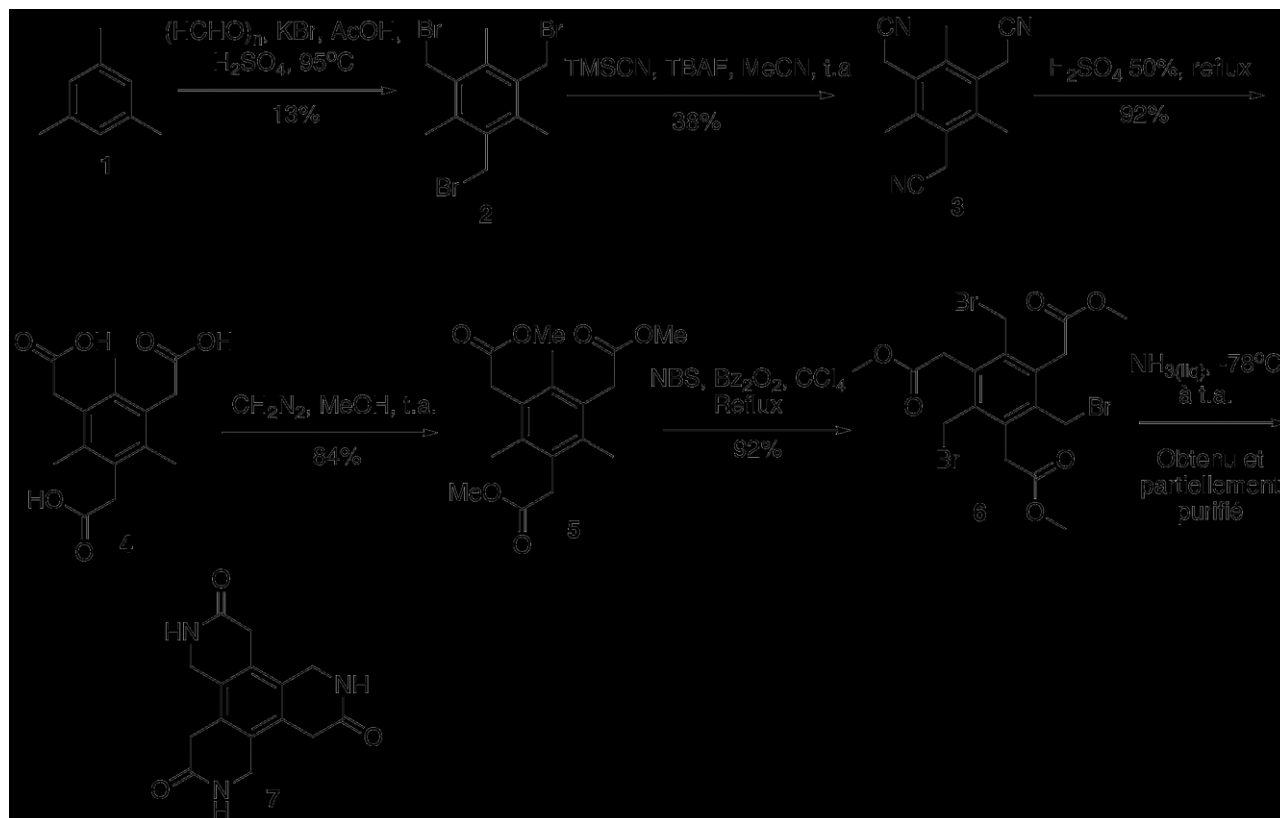
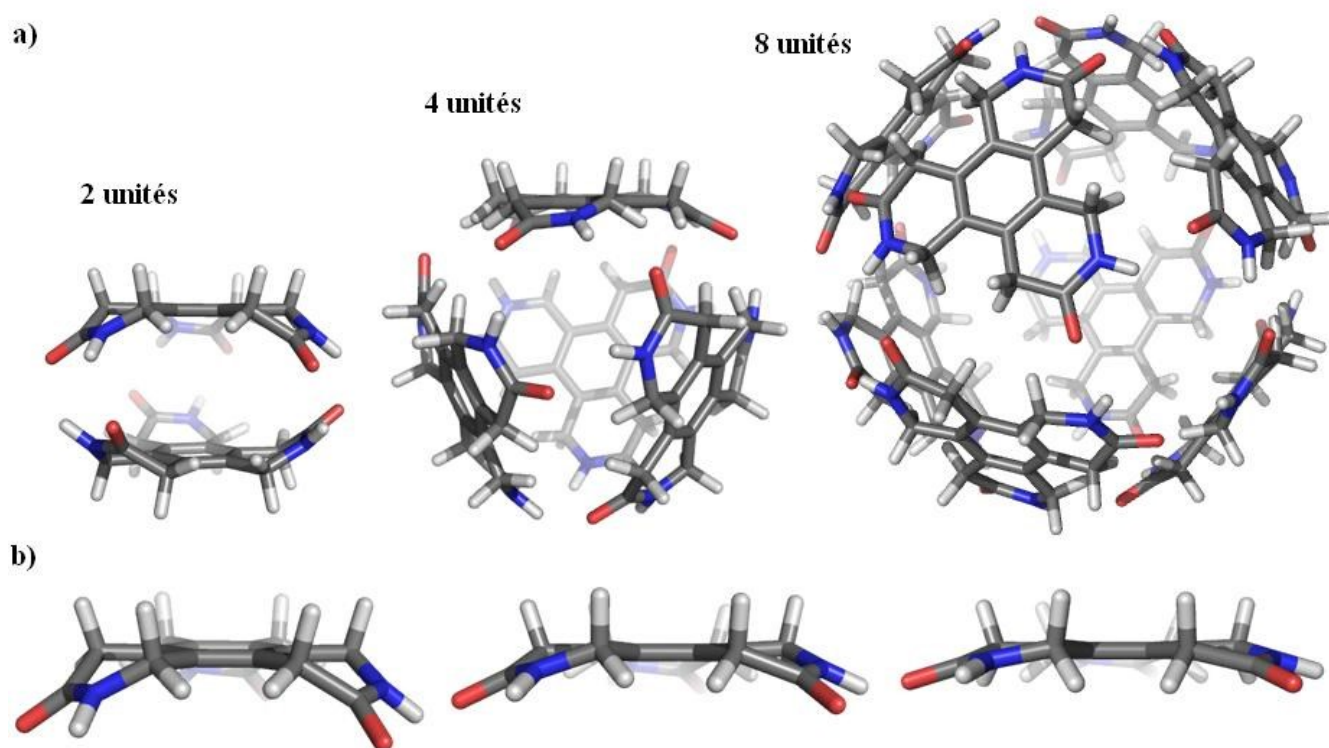


Schéma 1



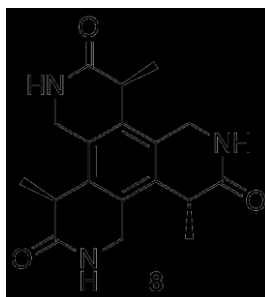
**Figure 9:** Assemblages modélisés (calcul AM1) pour le monomère **7** a) assemblage dimérique, tétramérique et octamérique b) courbure nécessaire à l'obtention de l'assemblage conséquent<sup>36</sup>

Sont présentés à la figure 9, les espoirs portés pour l'assemblage du monomère **7** qui avaient été préalablement modélisés. Le monomère **7** présente une conformation complètement planaire (comme il est possible de l'observer à la figure 10). Ainsi que montré dans la figure ci-haut, la courbure nécessaire pour obtenir l'assemblage octamérique est celle qui présente le moins de torsion par rapport à la courbure de base, cet assemblage pourrait donc être le plus stable puisque c'est celui qui nécessite le moins d'énergie.

Il est apparu par modélisation que le monomère **7** ne présentait pas la courbure recherchée. Après avoir extrapolé que l'assemblage en capsule engendrerait une stabilisation suffisante pour forcer la courbure et maintenir l'existence du dimère en solution, force a été d'admettre que le monomère **7** ne formerait pas la capsule attendue. Puisque le composé **7** est insoluble dans tous les solvants organiques usuels, il semble probable que cette particularité soit associée à l'existence d'agrégats maintenus par ponts hydrogènes, mais aucune évidence n'a été apportée sur la création d'une capsule.

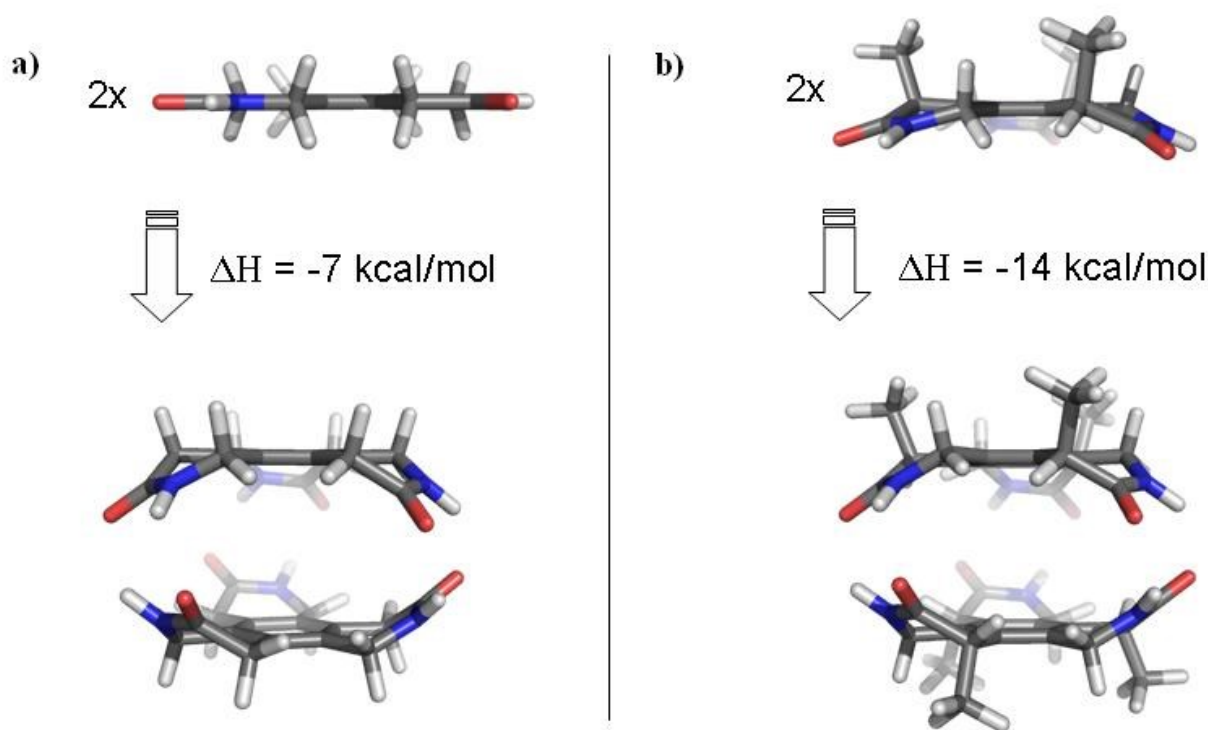
### I.2.2. Briques moléculaires chirales à six membres<sup>36</sup>

La constatation de l'échec de la brique **7** a mené à la conception d'un monomère chiral **8**.



**Figure 10.** Brique chirale

En effet, intégrer des groupes méthyles en alpha du carbonyle semblait, par modélisation, apporter une certaine courbure. La stabilisation qui aurait été apportée ensuite par la dimérisation aurait été encore plus grande et le dimère aurait pu exister en solution.



**Figure 11** : Énergie de stabilisation modélisée (calcul AM1) engendrée par l'assemblage des monomères a) monomère **7** b) monomère **8**<sup>36</sup>

Comme il est possible de le remarquer sur la figure 11, le monomère **8** présente déjà une courbure intéressante et l'assemblage en dimère serait deux fois plus stabilisant que l'assemblage de son homologue achiral.

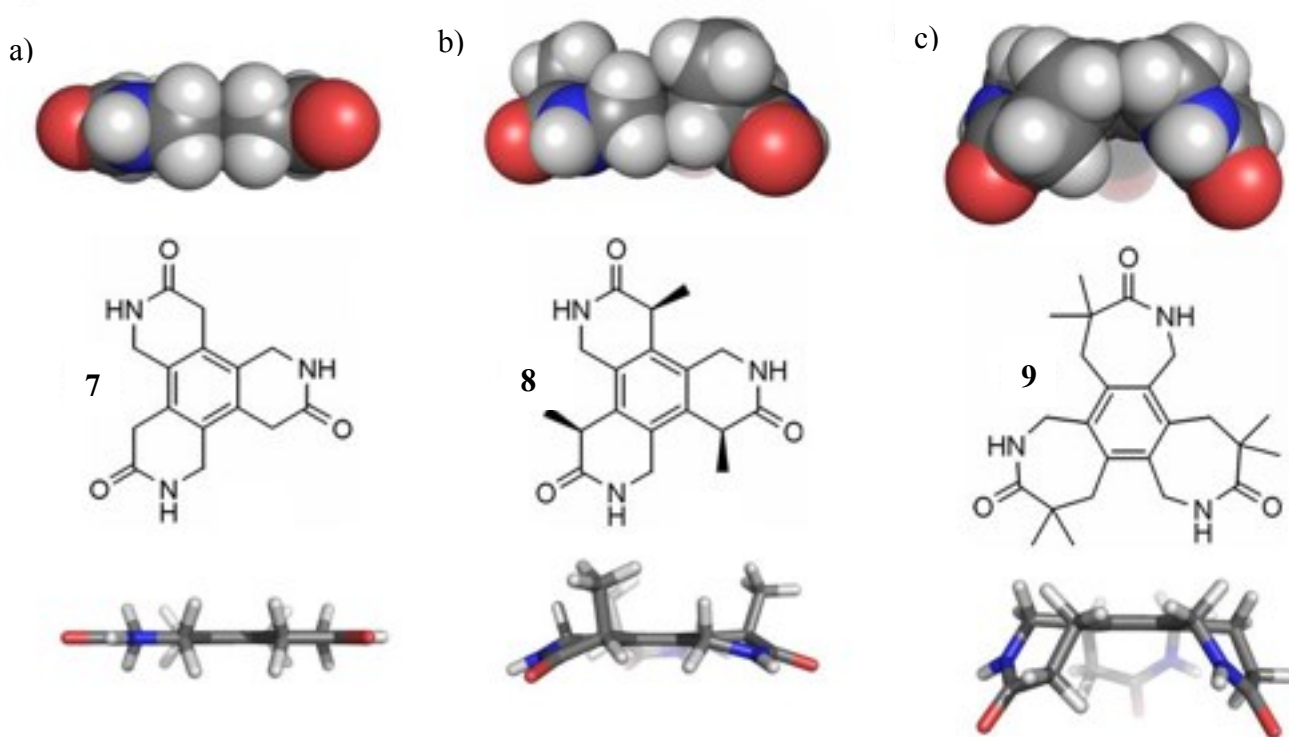
Toutefois, malgré plusieurs essais de synthèses toutes plutôt audacieuses, le produit **8** ne voit jamais le jour. Il semble que l'encombrement stérique ne favorise pas le placement du groupement méthyle.

De plus, il apparaît important, à ce stade-ci, de mentionner le défi non-négligeable des trois réactions. En effet, il est pertinent de remarquer la symétrie  $C_3$  des monomères dessinés. Cette symétrie apporte à elle seule un défi de taille, puisque chaque réaction à laquelle le produit est soumis doit se produire trois fois. Dans le cas de la synthèse chirale, inutile de mentionner que chaque réaction doit non seulement se produire trois fois, mais avec la même orientation chaque fois. Les sites de réactions particulièrement encombrés n'ont pas favorisé la réaction, ainsi le projet chirale a dû être abandonné.

### I.2.3. Briques moléculaires à sept membres<sup>36</sup>

L'échec vécu par le monomère **7** et l'impossibilité de synthétiser le monomère **8** ont forcé l'équipe de l'époque à revoir leur design. C'est ainsi qu'est née l'idée de fabriquer un monomère à sept membres, soit un cycle aromatique portant trois cycles lactames à sept membres. La modification s'est faite au niveau des lactames, ceux-ci ont été dessinés pour être des cycles à sept chaîons. Les cycloheptanes étant connus pour leur conformation courbée, il apparaissait judicieux d'utiliser cette propriété à notre avantage.

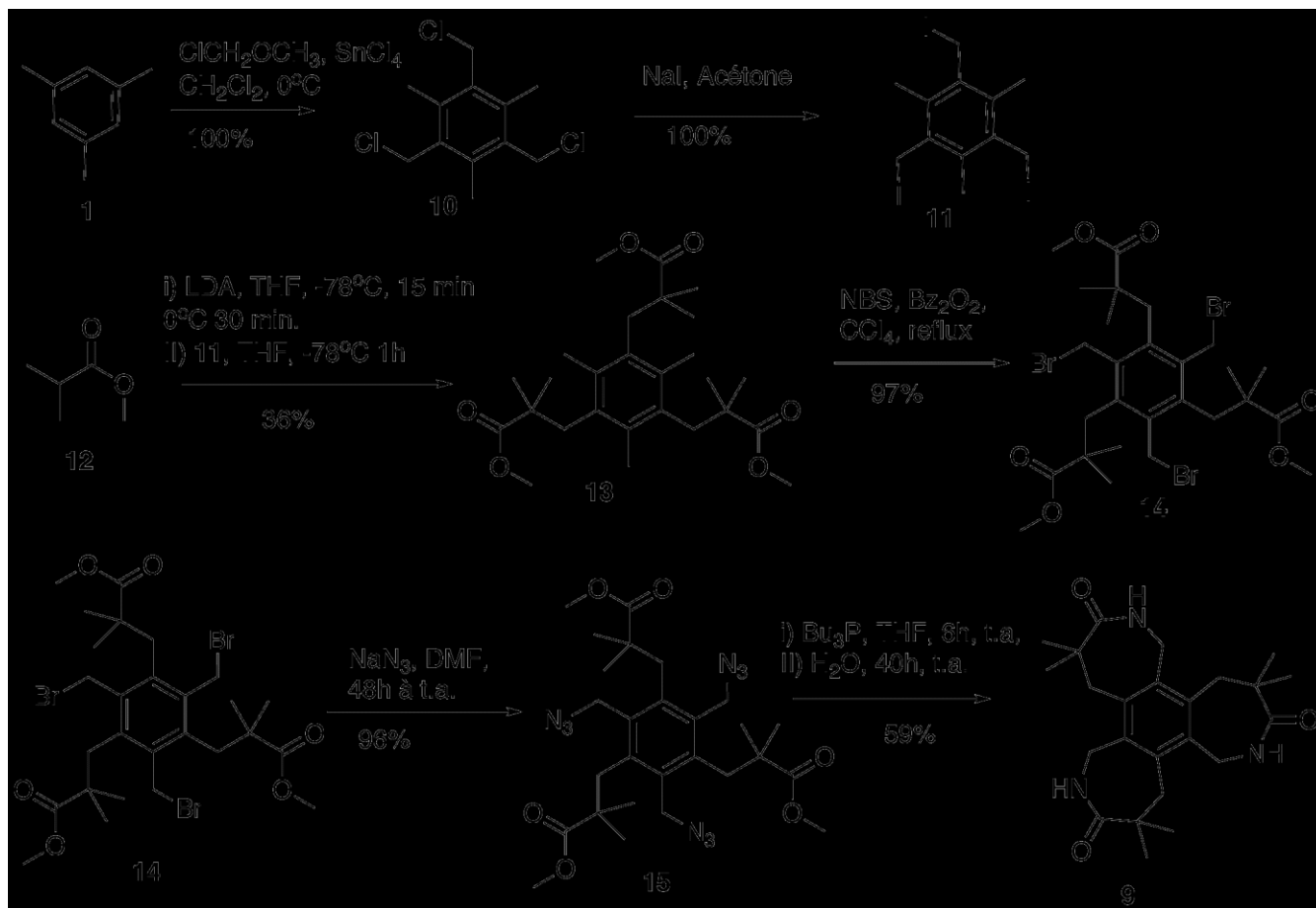
Par modélisation, il est apparu qu'une courbure extrêmement prononcée serait accessible avec ce type de monomère, contrairement à ce qui était vu pour les autres essais, comme il est présenté à la figure 12.



**Figure 12.** Courbures associées aux différents monomères conçus (calculs AM1): a) brique moléculaire à six membres b) brique moléculaire chirale à six membre c) brique moléculaire à sept membres (*les méthyles en alpha des carbonyles ont été omis pour des raisons de clarté.*<sup>36</sup>

C'est ainsi que la conception du monomère **9** a pris forme. De plus, la modélisation de l'assemblage supramoléculaire a montré qu'il tendrait vers le tétramère plutôt que le dimère. Encore une fois, beaucoup d'espoirs étaient placés dans la nouvelle molécule.

Les trois monomères sont présentés côte à côte à la figure 12, il est évident que le monomère **9** présente une courbure beaucoup plus prononcée que ses prédécesseurs.



**Schéma 2**

Une synthèse assez efficace est donc développée pour mener au produit **9**. La synthèse, présentée au schéma 2, brille encore une fois par sa rapidité. En 6 étapes il est possible d'arriver au monomère **9**. De plus, seules les étapes d'alkylation et de cyclisation sont à faibles rendements.

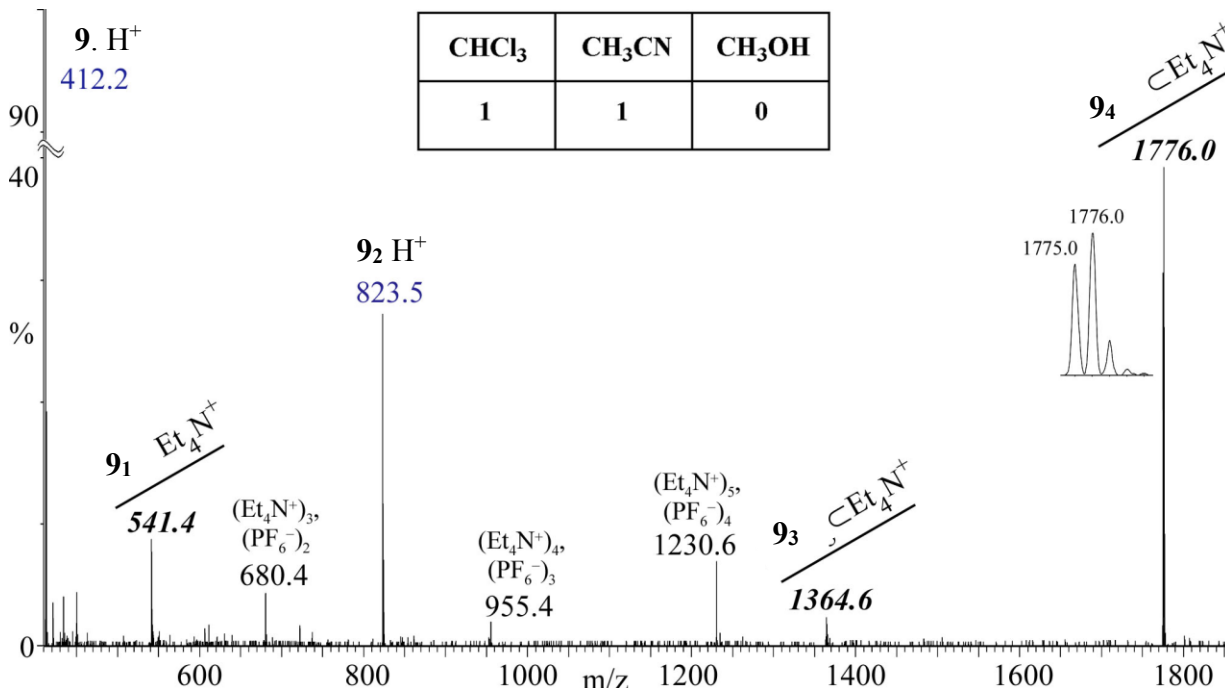
Différents essais d'encapsulation ont donc été menés pour obtenir la capsule tant convoitée. C'est la technique développée par Rebek qui a montré le plus de succès. Cette technique utilise la spectroscopie

de masse avec l'ionisation électrospray. Ceci permet donc de garder l'architecture qui est maintenue par ponts hydrogènes. La capsule est analysée en phase gazeuse, mais la corrélation avec la phase liquide est plutôt bonne. Cette technique permet un deux pour un. Non seulement il est possible d'obtenir la preuve que la capsule existe, mais elle permet également de caractériser l'encapsulation.

Il devient très important d'utiliser une molécule chargée comme invité, étant donné que la spectroscopie de masse ne fonctionne qu'avec des échantillons chargés et que protonner la molécule **9** menace de détruire l'assemblage. Cette contrainte fait en sorte que les solvants utilisés pour procéder à l'expérience doivent être aprotiques. L'utilisation de solvants aprotiques force l'expérimentateur à marquer la capsule avec un ion. Des expériences conduites par Schalley et Rebek<sup>37</sup> ont montré que l'utilisation d'ammonium quaternaire était concluante, sous réserve d'utiliser un sel dont le contre-ion est facilement dissociable.

L'invité choisi dans tous les cas a été l'hexafluorophosphate de tétraéthylammonium. Parmi les sels commercialement disponibles, le tétraéthyl a été choisi suite aux modélisations effectuées au sein du laboratoire. En effet, les prévisions au niveau de la taille de l'assemblage permettaient l'encapsulation du tétraéthyl, mais pas ceux d'un volume plus important. Le cation a donc servi de base pour former la capsule et les résultats de spectre de masse ont été très concluants puisque la preuve a été apportée.

- (1) Schalley, C. a.; Martín, T.; Obst, U.; Rebek, J. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 2133–2138.
- (2) Schalley, C. A.; Rivera, J. M.; Martín, T.; Santamaria, J.; Siuzdak, G.; Rebek Jr, J. *European chemistry Journal* **1999**, 1325–1331.
- (3) Baillargeon, P.; Dory, Y. L. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 5640–1.
- (4) da Costa, R. C.; Hampel, F.; Gladysz, J. A. *Polyhedron* **2007**, *26*, 581–588.
- (5) Jang, S. S.; Blanco, M.; Goddard III, W. A. *Macromolecules* **2003**, *36*, 5331–5341.
- (6) W., Van der Made, A.; Van der Made, R. H. *Journal of organic chemistry* **1993**, *58*, 1262–1263.

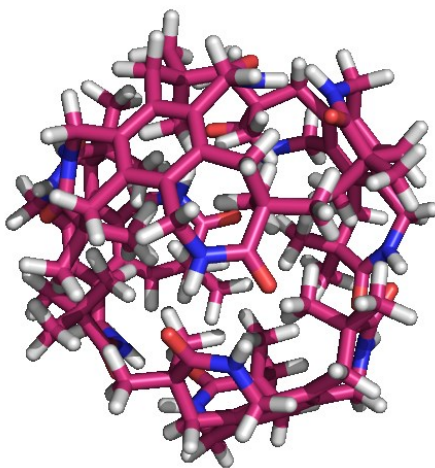


**Figure 13.** Spectre de masse obtenu pour les tests d'encapsulation dans un mélange 1 : 1  $\text{CHCl}_3$  :  $\text{CH}_3\text{CN}$  avec du  $\text{Et}_4\text{N}^+\text{PF}_6^{-3\ 36}$

Le pic à 1776 m/z (Figure 13) prouve bien l'existence de la capsule tétramérique de **9** avec le cation tétraéthylammonium comme invité. Son existence dans les solvants organiques aprotiques est conséquente avec les prédictions qui avaient été faites par modélisation. En effet, l'utilisation de solvants protiques ne favoriserait pas la formation des ponts hydrogènes, donc, l'assemblage de la capsule. En conséquence, l'ajout de méthanol dans la solution entraîne une diminution rapide de l'intensité du signal à 1776 m/z, indiquant la destruction des ponts hydrogènes.

Une modélisation de la capsule a été faite pour illustrer l'assemblage possible obtenu en solution (voir Figure 14). Naturellement, ce genre d'architecture est toujours en mouvement et son existence est toujours en équilibre avec son monomère **9** libre.





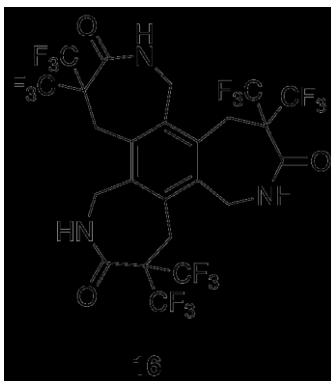
**Figure 14.** Capsule modélisée (calcul AM1)

Avec autant de succès sur ce monomère, l'envie d'aller plus loin s'est manifestée. C'est sur cette ambition que les prochains chapitres porteront.

## CHAPITRE 1 : CONCEPTION ET SYNTHÈSE D'UN MONOMÈRE FLUORÉ

### 1.1. Conception

Alors que le succès du tétramère était encore frais et l'envie d'en faire plus était grandissante, l'idée d'introduire de nouveaux types de liens a fait son chemin. Loin de nous l'idée de se limiter aux seuls ponts hydrogènes, le laboratoire Dory était prêt pour un nouveau défi. La particularité du fluor nous faisait de l'œil et c'est ainsi que le projet fluor est né. Une molécule très semblable à **9**, présentée à la figure 15, où tous les atomes d'hydrogène des groupes méthyles en alpha de la fonction carbonyle sont changés pour des atomes de fluor, fut donc notre cible suivante.



**Figure 15.** Brique à sept membres fluorée

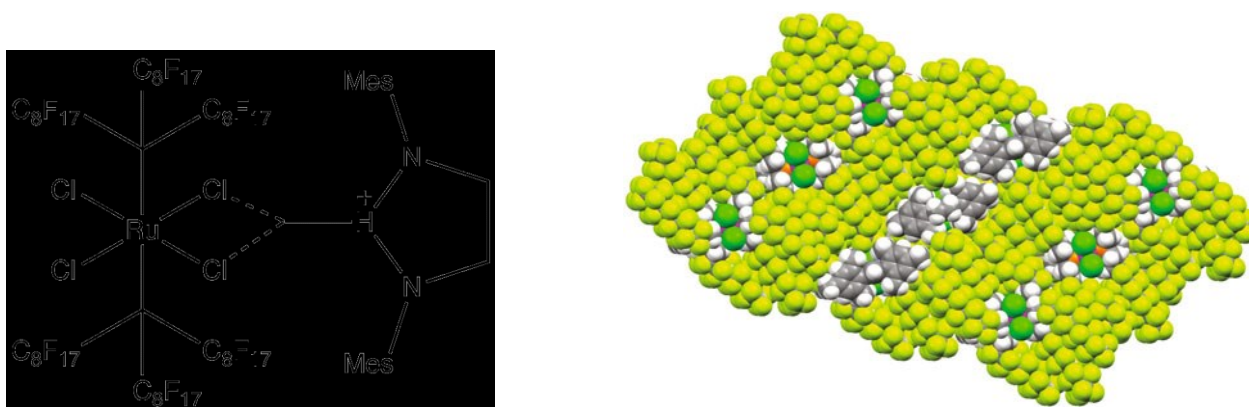
#### 1.1.1. Les liaisons fluorées

Élément très particulier du tableau périodique, le fluor est victime d'une peur non-fondée notamment à cause de la réputation du HF. Il possède pourtant des propriétés qui valent la peine d'être exploitées. La plupart de ses caractéristiques proviennent du fait que le lien C-F possède une très grande polarisation par rapport aux autres halogènes. Cette polarisabilité est occasionnée par l'électronégativité extrêmement grande du fluor. Cette dernière caractéristique aura été source de problèmes qui seront discutés plus tard.<sup>38</sup>

Introduit en 1994 par Horváth, le terme *fluorous* fait référence aux propriétés uniques du fluor. Les expériences menées par le chercheur ont montré que les solvants fluorés ne sont pas solubles dans leurs

homologues hydrogénés à température ambiante. Ainsi il en a été déduit que le fluor est à la fois hydrophobe et lipophobe, le terme fluorophile fait donc son entrée dans la littérature et sera utilisé pour décrire la tendance qu'a le fluor à s'assembler avec lui-même.<sup>39</sup>

Il a été démontré que des molécules comportant des sections hautement fluorées s'assembleront entre elles, créant par le fait même la ségrégation des sections hydrogénées. La figure 16 montre bien l'appariement des atomes de fluors.



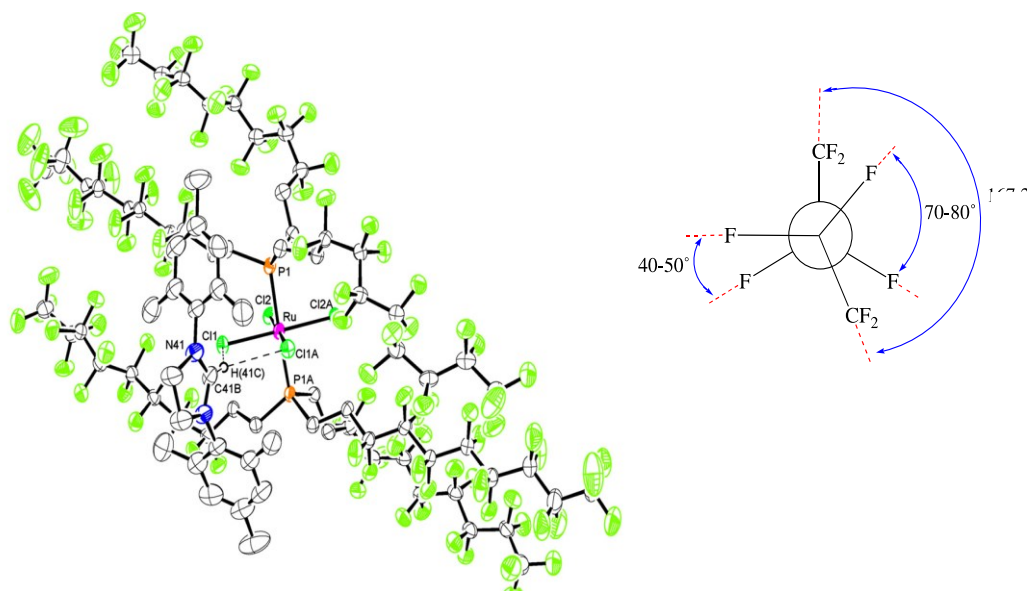
**Figure 16.** Agencement cristallin d'un sel de ruthénium comportant des chaînes fluorées (fluor en *vert lime*, chlore en *vert*, azote en *orange*)

Non seulement le fluor ne se contente-t-il pas de provoquer l'apartheid avec les autres atomes, il doit en plus modifier quelque peu l'angle de torsion entre les fluors.<sup>40</sup> Si les atomes d'hydrogène sont confortables à un angle de torsion de 180°, le fluor possède ses propres caractéristiques, lesquelles sont très difficiles à uniformiser. Ainsi, les recherches de Gladysz<sup>40</sup> sur l'anion présenté aux figures 16 et 17 a montré la propension des chaînes fluorées à se placer en position hélicoïdales. En effet, tel que montré à la figure 17, CF<sub>2</sub> en position anti se placent spontanément à environ 167° alors que les chaînes de type alcane ont davantage tendance à adopter des angles de 180°. C'est cet angle si particulier qui permet la création de l'hélice. En effet, le décalage se poursuit tout au long de la chaîne créant ainsi l'image de l'hélice. Il est opportun à ce moment-ci de se poser la question : qu'est-ce qui stabilise cette hélice? Bien que la forme hélicoïdale soit une figure connue en science, notamment si on se réfère à l'ADN de Watson et Crick, ce n'est pas l'apanage usuel des chaînes de carbone. Il faut, pour trouver la réponse, se référer au travail effectué par Goddard.<sup>41</sup> Ce groupe de recherche, par des calculs alliant *ab initio* et

données empiriques, a établi que la force dominante dans l'élaboration structurale des perfluoroalcanes était l'électrostatique. En effet, la répulsion de coulomb est le facteur qui permettait de corrélérer les calculs avec les données empiriques alors que d'autres paramètres tel que les forces de Van der Waals ne faisaient qu'ajuster légèrement les chiffres vers le minimum.

Malgré le fait que dans le cas du monomère **16** cette information est peu utile puisque la chaîne n'est pas exploitée encore, cela n'en reste pas moins une propriété intéressante.

Ainsi, comme montré à la figure 17, les chaînes fluorées du sel de ruthénium se positionnent dans un agencement hélicoïdal, où les fluors sont décalés les uns par rapport aux autres.



**Figure 17.** Agencement hélicoïdal des chaînes fluorées<sup>42</sup>

Suite à l'analyse de ces informations, il devient clair qu'un monomère fluoré permettrait d'aller chercher un autre type de structures et cela permettrait sans doute de diversifier la gamme de capsules disponibles.

## 1.2. Synthèse

La première idée a été de débiter avec la synthèse développée au laboratoire. La synthèse semblait facile et robuste alors elle semblait un bon point de départ. La synthèse qui a été développée au premier abord est détaillée au schéma 3. Fortement inspirée des synthèses précédemment développées au laboratoire Dory, la fabrication du monomère **16** montre toutefois ses caractéristiques propres. Ainsi, contrairement à la synthèse présentée au schéma 2, le nucléofuge choisi pour l'alkylation est le bromure **2**, le même que celui du schéma 1, mais fabriqué d'une manière différente. En effet, la fabrication du produit **2** telle que montrée au schéma 1 donnait de décevant rendement. Néanmoins, cette technique utilisant un catalyseur de  $\text{ZnBr}_2$  permet l'obtention d'une quantité appréciable de produit. C'est malheureusement la seule réaction à succès de cette séquence.

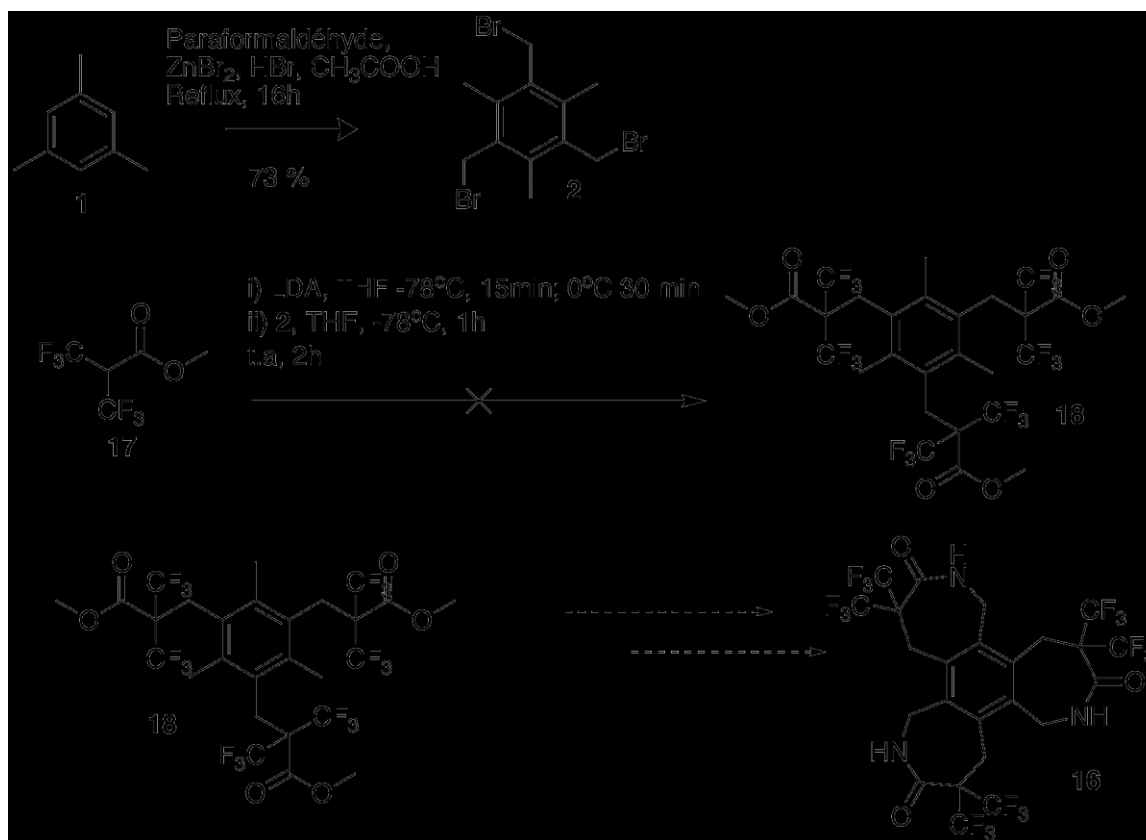


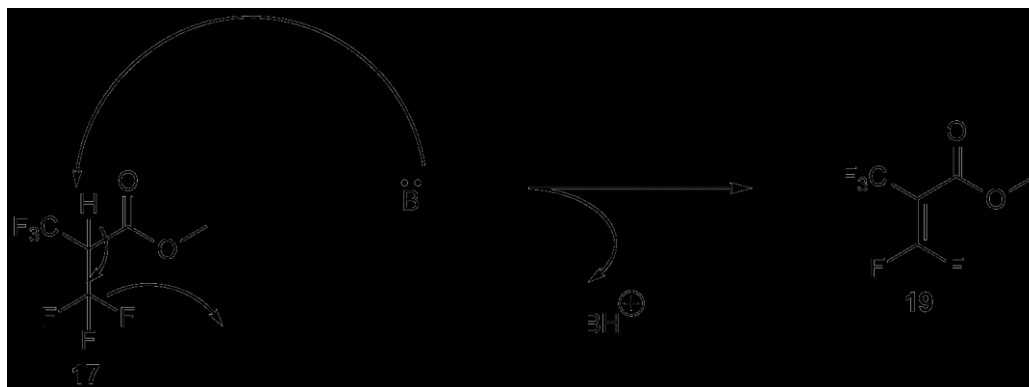
Schéma 3

Après quelques essais infructueux vers le produit **18**, force a été d'admettre l'échec de la voie essayée. Quelques changements ont été apportés aux conditions dans l'espoir d'arriver au produit **18**. Notamment des essais ont porté au niveau de la nature de la base et de la température de réaction. Au

début, naïvement, le LDA a été changé pour du Et<sub>3</sub>N, puis devant ce nouvel échec, pour du NaH. Ce dernier n'a malheureusement pas été d'un plus grand secours que ces prédécesseurs. Ces trois bases ont par la suite été essayées dans des conditions plus froides. Dans un bain de glace sèche et d'éther, à -100°C, la réaction a été essayée avec les bases mentionnées précédemment, sans plus de succès. Il a pu être établi que l'ester **17** ajouté disparaissait, donc qu'il réagissait forcément d'une manière ou d'une autre, mais que le produit **2** restait présent dans le milieu.

Suite à ces constatations, nous avons essayé une autre variation. Au lieu de procéder en deux temps, soit de former l'anion puis d'ajouter le produit **2**, nous avons essayé la réaction en une seule étape. Ainsi, dans une seule étape, l'ester **17**, la base pour la déprotonation et le produit **2** étaient intégrés au ballon. Malheureusement, cet essai s'est également soldé par un échec. Le produit **17** semblait subir une dégradation irréversible avant de pouvoir alkyliser le produit **2**. Par spectroscopie RMN, le produit brut semblait contenir le produit monoalkylé, mais c'est le produit tris-alkylé qui doit être obtenu. Comme cela s'avère impossible, tout effort pour obtenir la molécule désirée **18** semblait voué à l'échec.

Des recherches dans de la littérature plus ancienne ont montré l'évidence. La déprotonation en position alpha du groupe carbonyle est inévitable à cause des six atomes de fluor en position alpha du proton à retirer. En effet, la présence de ces atomes de fluors fait en sorte que l'hydrogène possède une charge partielle positive très forte. Retirer l'hydrogène est donc une tâche plutôt facile. Toutefois, au moment de faire attaquer la charge négative sur le produit **2**, une élimination a lieu au sein de l'ester pour arriver au produit **19**. Par leur électronégativité, les fluors tirent la densité électronique vers eux pour provoquer une élimination, comme montré sur l'équation 1.<sup>43</sup>



Équation 1

Outre Knunyants,<sup>44</sup> nombreux sont les chercheurs à s'être fait prendre par l'électronégativité du fluor et ses conséquences.<sup>45</sup> L'utilisation du fluor reste quand même très intéressante, mais sa propension à provoquer des éliminations rend sa chimie plutôt difficile à gérer. Avant de décider d'abandonner l'idée du monomère **16**, une dernière tentative devait être essayée. C'est le groupe de Ishikawa, qui a travaillé sur les analogues fluorés et qui, inspiré des travaux de Knunyants, a développé une méthode de déprotonation apparemment plus sécuritaire.<sup>46</sup>

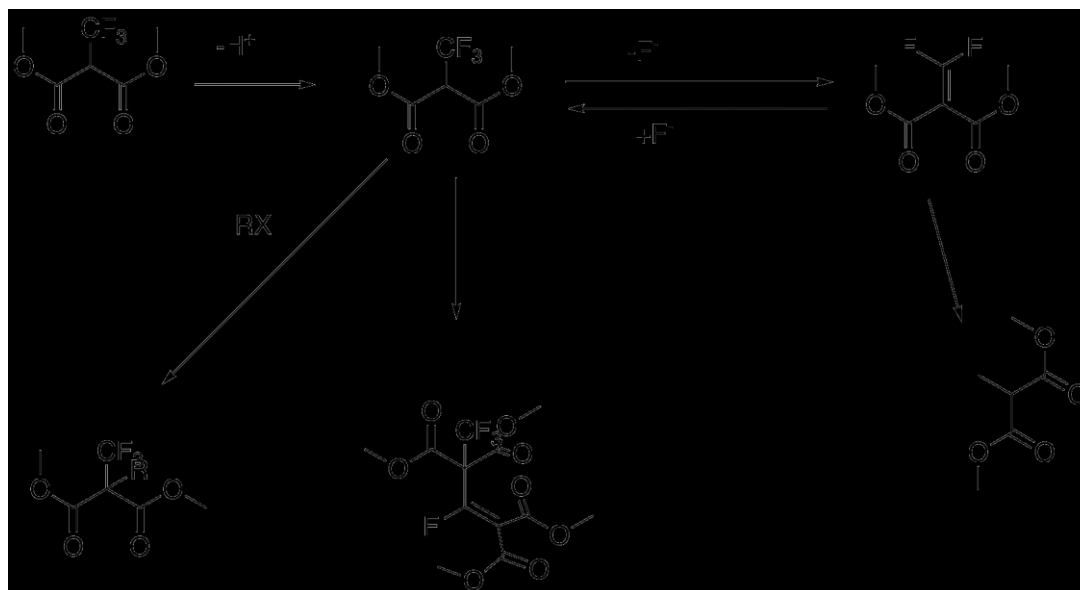


Schéma 4<sup>50</sup>

Comme montré dans le schéma 4, l'ajout de fluorures dans le milieu réactionnel déplace l'équilibre vers le produit **b**, lequel peut être alkylé avec un électrophile, représenté par la formule générique RX dans le schéma 4. Dans ce schéma, le type de produit que le groupe Dory souhaite obtenir est représenté par la lettre **d**. Alors que la lettre **e** montre quant à elle un produit secondaire qui pourrait être obtenu suite à la réaction de **b** avec **c**. Différentes sources d'anions fluorure sont disponibles. Le groupe d'Ishikawa ayant travaillé avec le fluorure de césium ainsi que le fluorure de potassium, le choix de calquer nos essais sur leurs travaux apparaissait logique. De plus, les résultats obtenus par Ishikawa présentés au tableau 1 ont orientés nos essais sur le fluorure de césium

RX	Rendement (%)			
	CsF		KF	
	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>d</b>	<b>e</b>
MeI	76	8	51	47
PhCH <sub>2</sub> Br	22	44	-	82
CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	19	58	-	90

**Tableau 1.** Rendements de l'alkylation en position alpha des groupes carbonyles du produit **a** par différents électrophiles RX en utilisant du CsF ou du KF<sup>50</sup>

Les essais effectués par Ishikawa ont montré une alkylation réussie en position benzylique, utilisant le brome comme groupe partant, en prenant comme source de fluorure le CsF. L'obtention majoritaire du produit **e** semblait un moindre mal s'il était possible d'obtenir une certaine fraction du produit alkylé **18**.



**Équation 2**

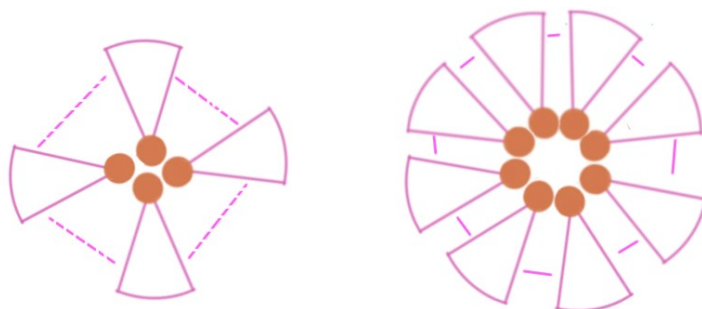


Les conditions présentées à l'équation 2 sont les conditions typiques utilisées par Ishikawa. Malheureusement, elles n'ont pas été concluantes pour l'obtention du produit **18**. L'essai de différentes conditions en changeant le solvant ou la température n'ont pas eu d'effets significatifs sur le rendement de la réaction. Il semblerait que provoquer la réaction 3 fois sur une même molécule soit un peu trop ambitieux pour les limitations auxquelles nous restreint la chimie du fluor. C'est donc suite à ce dernier échec que la décision d'abandonner le monomère **16** a été prise pour l'instant.

## CHAPITRE 2 : CONCEPTION, SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION D'UN MONOMÈRE ÉTHYLÉ

### 2.1. Conception

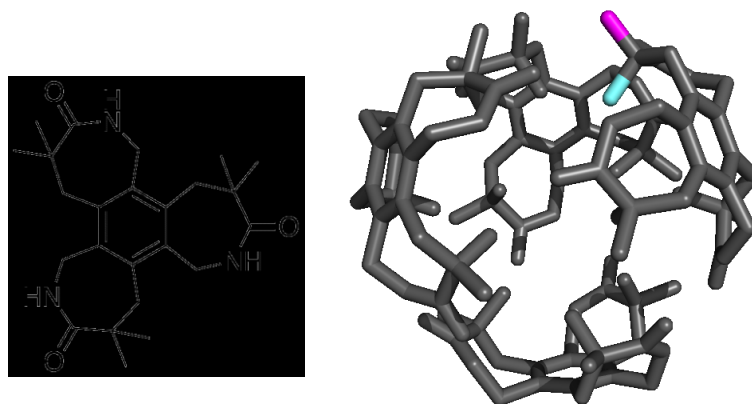
Suite à l'échec de la synthèse du monomère fluoré, mais conséquemment au succès manifeste du monomère éthylé **9**, l'envie de concevoir une capsule plus grosse que le tétramère précédent, voire même plus grosse que l'hexamère de Rebek<sup>47</sup> s'est manifestée. Naturellement, la meilleure technique à utiliser quand vient le temps de grandir un complexe, est de miser sur l'encombrement stérique. C'est sur ce fondement que s'est basée la conception du monomère qui allait se faire nommer Calypso. Pour illustrer le principe d'encombrement stérique dans le concept des capsules présentées ici, une représentation schématique a été créée pour des raisons visuelles. La figure 18 montre donc un agencement tétramérique de monomère schématisé ainsi qu'un agencement octamérique. Les monomères, représentés par des triangles, offrent des encombrements stériques représentés par des cercles oranges. Les lignes pointillées représentent les ponts hydrogènes. Avec ce schéma, il devient clair que la seule manière de fermer le cercle est de meubler l'espace entre les monomères de sorte que chaque morceau de l'assemblage peut faire des ponts hydrogènes solides avec ses voisins.



**Figure 18** : Schéma représentant l'effet de l'encombrement stérique sur l'assemblage supramoléculaire.

La capsule formée par le monomère **9** a la particularité d'accommoder les branches méthyles en positionnant la moitié des branches vers l'intérieur et l'autre moitié à l'extérieur de la capsule (voir figure 19).

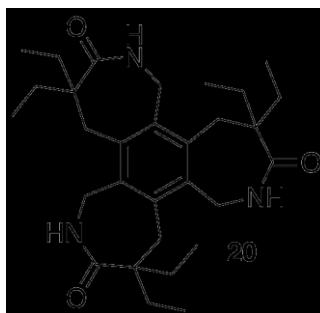
On peut remarquer la présence des groupes méthyles positionnés de la manière abordée précédemment. En effet, un des groupements méthyles intérieurs a été coloré en cyan et un des groupements méthyles extérieurs a été coloré en magenta pour bien représenter les orientations de ceux-ci.



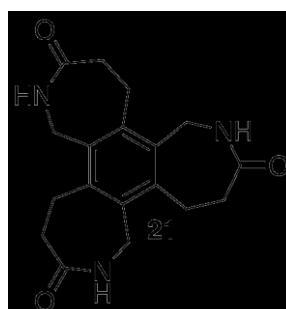
**Figure 19.** Assemblage en capsule du monomère **9** (Capsule selon des calculs MM2, les atomes d'hydrogène ont été cachés pour des raisons de clarté)

Avec ces informations, intuitivement, nous avons eu l'idée de rallonger la chaîne en position alpha de la fonction carbonyle. Ajouter des chaînes éthyles dont une se positionnerait à l'intérieur de la sphère assurerait sûrement l'obtention d'une sphère plus grosse, pour des raisons stériques. Avant d'entreprendre la modification de la brique moléculaire toutefois, il est d'usage courant de fonder ses idées sur un concept plus solide qu'une simple intuition.

Ainsi, des calculs de modélisation moléculaire ont été entrepris dans le but de vérifier si l'intuition pouvait être supportée par la théorie. À la suite de ces calculs, si ceux-ci s'avéraient concluants, il serait alors justifié de commencer la synthèse. Comme les travaux de SAR (structure activity relationship) au sein du laboratoire Dory sont très courants, il est fréquent de reposer les intuitions de base sur la modélisation pour éviter d'éparpiller les efforts dans des voies qui ne sont pas nécessairement viables.



**Figure 20.** Brique moléculaire à 7 membres et chaînes éthyles (Calypso)



**Figure 21.** Brique moléculaire à 7 membres sans chaînes

La molécule **21** présentée à la figure 21 n'a pas été synthétisée, l'absence de chaînes en position alpha du carbonyl favorise beaucoup trop la promiscuité et les ponts hydrogènes entre les molécules voisines. Ces liaisons hydrogènes font en sorte que l'extraction et la purification deviennent presque impossibles. Elle a cependant servi d'exemple dans les calculs architecturaux qui seront présentés au tableau 2. Ces calculs ont été effectués dans le but de connaître l'influence (s'il y en a une) de la longueur des chaînes alkyles positionnées en alpha des groupes carbonyles sur la taille des auto-assemblages favorisés.

Par modélisation toujours, il est apparu qu'un monomère comportant des éthyles tendrait vers l'assemblage octamérique. Ce sont les calculs effectués pour la stabilisation par ponts hydrogènes qui ont mis cette tendance en évidence.

Le tableau 2 présente donc les énergies des complexes auto-assemblés par rapport aux monomères correspondants. La stabilisation est naturellement offerte par les ponts hydrogènes formés entre les

briques. En observant le tableau attentivement, on remarque que plusieurs architectures possèdent sensiblement la même énergie de stabilisation. Toutefois, pour des raisons entropiques, pour deux complexes ayant la même énergie de stabilisation, le plus petit des deux sera formé afin de maximiser le nombres de complexes dans la solution. Ainsi, pour la molécule **21** ce sera le dimère (stabilisation/unité de -19,0 kcal/mol) qui sera favorisé au profit du tétramère (stabilisation/unité de -19,8 kcal/mol).

Architecture	Énergie (kcal/mol)					
	Hydrogène <b>21</b>		Méthyle <b>9</b>		Éthyle <b>20</b> (Calypso)	
	Assemblage	Gain/Unité	Assemblage	Gain/Unité	Assemblage	Gain/Unité
Monomère	23,9		37,5		52,6	
Dimère	9,9	-19,0	42,4	-16,3	76,1	-14,6
Tétramère	16,5	-19,8	54,3	-24,0	152,2	-14,6
Octamère	61,2	-16,3	127,6	-21,6	218,2	-25,3
Icosamère	196,7	-14,1	381,9	-18,4	608,7	-22,2

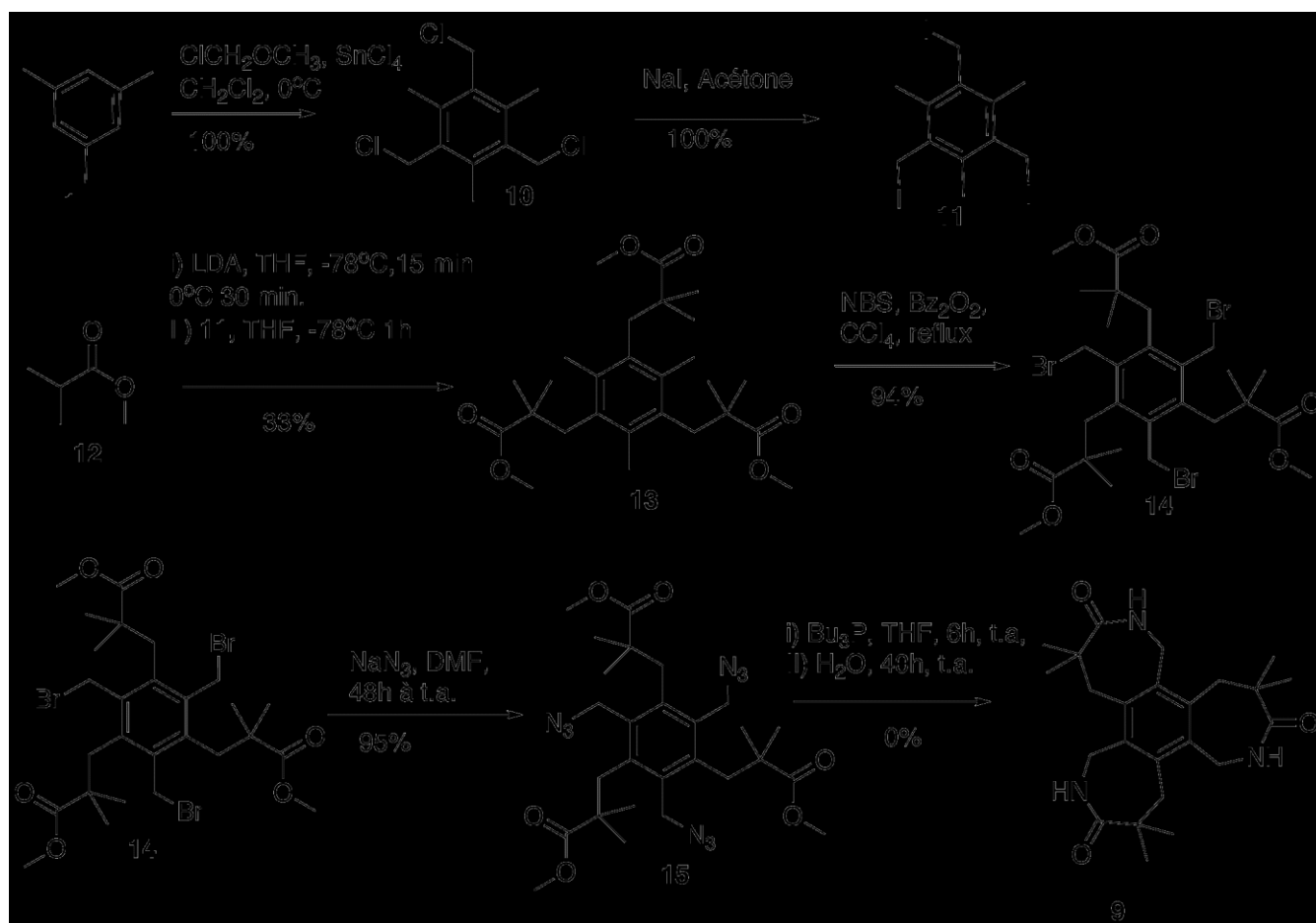
**Tableau 2.** Énergies calculées pour les différentes possibilités d’architectures de briques moléculaires à 7 membres.

Suite à ces calculs, on remarque que l’intuition de départ pour Calypso **20** rejoint la théorie et l’octamère pourrait être atteint. Ce sera un petit carbone pour la molécule, mais un grand défi pour le chimiste.

## 2.2. Synthèse

Alors que la modification du monomère **9** pour obtenir le monomère **20** semble mineure, il a fallu se heurter à quelques petits détails synthétiques d’ordre stérique qui ont fait en sorte que la synthèse développée pour la fabrication du monomère **9** ne tenait plus la route.

Ces détails ne sont venus que plus tard. Avant de réaliser ces inconvénients, il a fallu être confronté à une réalité encore plus difficile. La synthèse développée précédemment comportait certaines étapes assez délicates qui étaient plutôt ardues pour un chimiste de synthèse novice de reproduire. Le schéma 5 montre ici la tentative de reproduction de la synthèse du produit **9**. Le brusque retour à la réalité a cependant eu un effet positif, celui du travail de recherche et d'optimisation de synthèse.



**Schéma 5**

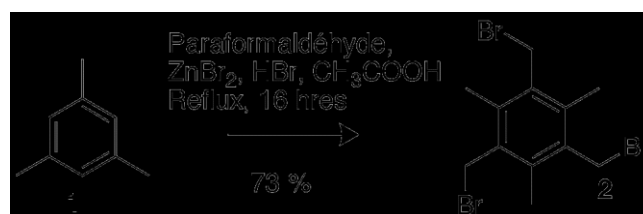
Malheureusement, comme présenté sur le schéma 5, il n'a pas été possible de reproduire la cyclisation offerte par le Staudinger *aza*-Wittig développée précédemment au laboratoire. Après deux essais de la dernière réaction infructueux, il a fallu se rendre à l'évidence, une autre voie de cyclisation devait être trouvée. C'est donc sur les modifications à la synthèse que cette section portera. De plus, il est judicieux de mentionner très brièvement, à ce stade-ci quelques lacunes dans la synthèse en général.

Ces lacunes seront discutées plus en détails dans les pages qui suivront, mais seulement pour donner un aperçu.

Premièrement l'utilisation de l'iode comme groupe partant. Certainement très efficace normalement, mais peu stable à long terme. Ensuite, le faible rendement de l'étape clé (la trialkylation) et la difficulté à obtenir le produit final sont des paramètres qui devront inévitablement être optimisés.

### 2.2.1. Produit de départ instable

La première modification majeure apportée à la synthèse a été de changer le produit de départ. La synthèse initiale débutait sur du mésitylène sur lequel on chlorait les positions 2, 4, 6 pour ensuite déplacer le chlore avec un iode pour obtenir le produit **11** (voir schéma 2). L'iode étant très labile, le choix semble logique, cependant, avec tout ce que l'iode implique : l'impossibilité de garder le produit dans le temps, travailler à la noirceur, la masse pesée qui n'est pas nécessairement celle du triiodure, n'oublions pas que dès qu'un iode est parti, l'obtention du produit final est en péril. En effet, le risque de perdre graduellement un ou plusieurs iodures sur la molécule fait en sorte que chaque fois que le produit est utilisé, pour s'assurer d'avoir une meilleure idée du ratio produit trialkylé versus « autres », une analyse RMN est nécessaire. Faisant état de cette limitation, d'autres alternatives se sont offertes à nous. Notamment l'utilisation du brome en lieu et place de l'iode. Si le brome a la réputation d'être moins réactif que l'iode, la position benzylique qu'il occupe dans le produit **2** lui confère une place de choix pour rester réactif. Pour ces raisons, le choix de travailler avec un produit de départ bromé s'est imposé.



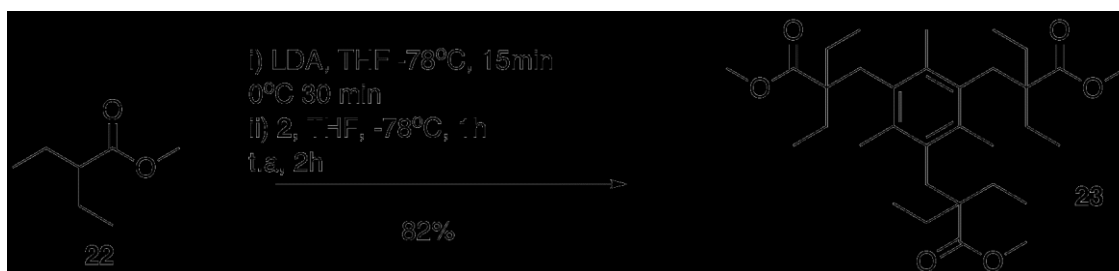
**Équation 3**

La réaction de Blanc-Quelet montrée à l'équation 3 fonctionne très bien comme l'indique son rendement de 73%. Le produit **2** peut être utilisé sans purification.<sup>6</sup> Il est difficile de dire si c'est le changement du produit de départ, la modification du produit ou le réchauffement des conditions de

réactions, mais l'alkylation subséquente (**22** donne **23**, équation 4) a donné de meilleurs rendements pour la synthèse vers le monomère **20** que la synthèse de **12** vers **13** (voir schéma 2).

### 2.2.2. Une alkylation efficace

Par CCM, l'alkylation du produit bromé **2** avec l'ester **22** ne semblait pas très concluante à -78°C. L'initiative de réchauffer le ballon réactionnel suite à l'addition du produit **2** s'est avérée plutôt efficace puisque le rendement obtenu était de 82% comme indiqué dans l'équation 4. Si la synthèse vers le monomère **9** offrait une alkylation avec un rendement de 33% (Schéma 5), ce qui signifie que le rendement d'alkylation a plus que doublé.



**Équation 4**

En effet, il semblait difficile d'aller faire la troisième alkylation sur le produit **2**. Réchauffer le ballon réactionnel à température ambiante a sûrement eu pour effet de permettre une plus grande mobilité des chaînes et ainsi favorisé l'attaque de l'anion.

### 2.2.3. Une bromation sportive

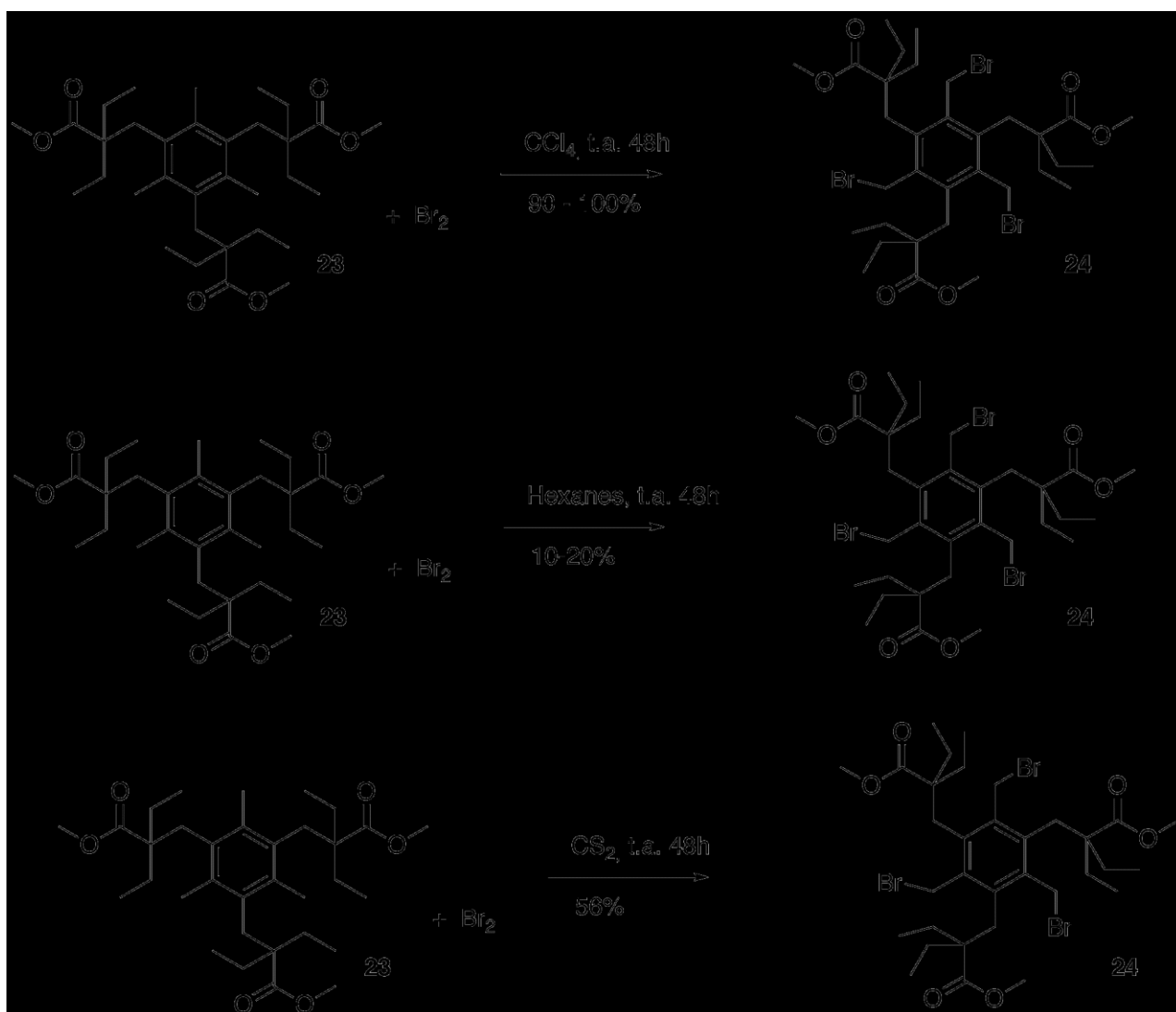
Alors que les modifications apportées jusqu'à présent ne semblent pas découler de problèmes majeurs, la modification de la bromation du produit alkylé a été le fruit de plusieurs semaines de recherches puisque les conditions classiques de Wohl-Ziegler apportaient leur lot de difficultés.

En effet, la purification s'est avérée plutôt ardue. Le succinimide, produit secondaire de la réaction, s'accrochait tel un parasite au produit **24** et la perte occasionnée par les purifications sur gel de silice successives était inacceptable. Une alternative a dû être trouvée.



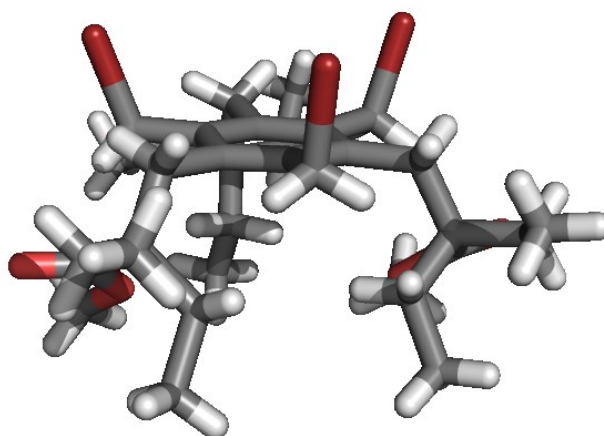
Des conditions peu orthodoxes, mais très propres et très efficaces ont été essayées sur la base d'une halogénéation au brome liquide directement. Les conditions typiques étant dans le  $\text{CCl}_4$ , celles-ci ont été adoptées en regard avec leur rendement quantitatif, mais d'autres conditions ont quand même été essayées pour des raisons monétaires et environnementales.

Le  $\text{CCl}_4$  est particulièrement reconnu pour ses effets nocifs à la fois pour la santé, mais aussi pour l'environnement, alors il apparaissait judicieux de tenter d'autres conditions pour palier ce détail toxique, de plus, son interdiction d'utilisation aux États-Unis en fait un produit très onéreux et plutôt difficile à se procurer. Le  $\text{CS}_2$  a alors été essayé, mais il est apparu qu'il coûtait très cher lui aussi et sa volatilité accrue faisait en sorte que maintenir la réaction à flot pendant 48 heures demandait un volume total assez important. Finalement, l'hexane a été essayé, mais la solubilité médiocre du produit **23**, qui empirait à mesure que les bromes prenaient position sur la molécule, a fait en sorte que le rendement a été à la hauteur de la solubilité, soit insignifiant.



**Schéma 6**

Le schéma 6 illustre bien les différentes conditions essayées. Une fois le produit **24** obtenu, un cristal d'une qualité suffisamment grande a pu croître et ainsi une analyse de DRX a été conduite sur ledit cristal pour donner les informations présentées à la figure 19 ainsi qu'à l'annexe 2. Comme il est possible d'apercevoir sur la figure 22, toutes les chaînes alkyles pointent dans la même direction. Cette orientation relative des six substituants était également observée dans le cas de l'homologue **9**.<sup>48</sup>

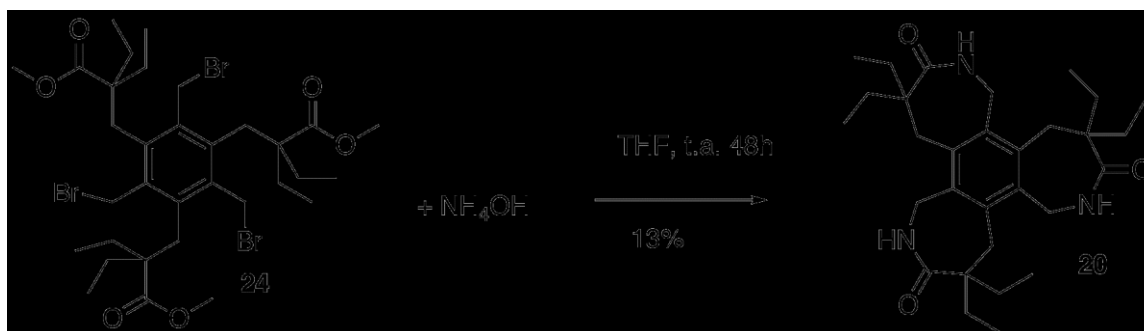


**Figure 22.** Informations obtenues sur la conformation du produit **24** par DRX

#### 2.2.4. Cyclisation

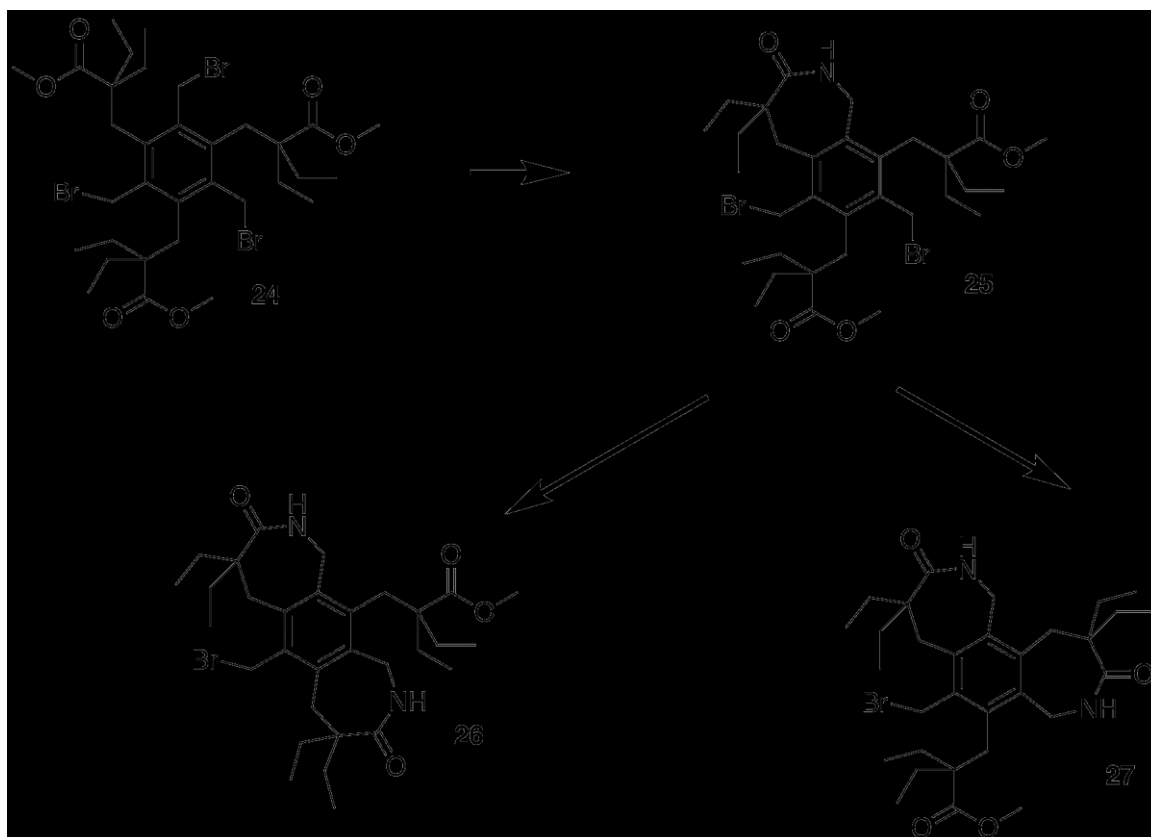
Comme montré au schéma 5, la cyclisation basée sur une réaction de Staudinger *aza*-Wittig ayant été un cuisant échec lorsque expérimenté par des mains néophytes, encore une fois, une nouvelle voie devait être essayée. Cette réaction devenait donc le dernier obstacle à une synthèse robuste, rapide et efficace.

Le but ultime étant d'obtenir un lactame, il fallait impérativement que le brome se fasse déplacer par une amine. La simplicité d'utiliser l'ammoniaque s'est imposée à nous. Naturellement, utiliser des amines protégées ou secondaires aurait pu fonctionner, mais dans ce cas, l'ajout d'une étape de déprotection deviendrait obligatoire.



**Équation 5**

Le rendement observé dans l'équation 5 peut laisser croire que la réaction fonctionne plus ou moins bien. En réalité ce piètre rendement est attribuable aux statistiques et aux attaques aléatoires de l'azote plus qu'aux conditions elles-mêmes (voir schéma 7). Il n'y a pas eu d'efforts de mis sur l'optimisation de la réaction de cyclisation et à cause des raisons mentionnées précédemment l'optimisation de cette réaction semble laborieuse.



**Schéma 7**

Comme montré au schéma 7, à partir du produit **24**, le produit **25** est obtenu. Cependant, en absence de sélectivité, le produit **26** ou le produit **27** peuvent être obtenus par la suite. Dans le cas où le produit **27** est obtenu, aucun problème, l'étape suivante mène au produit **20** alors que si le produit **26** est obtenu, la troisième cyclisation est impossible à faire.

Bien qu'à première vue cette synthèse, comportant peu d'étapes, peut sembler à la portée du premier venu; l'optimisation des réactions et des étapes au fur et à mesure qu'elles étaient développées n'a pas été une sinécure. En effet, avec une synthèse déjà préparée, il semble facile d'arriver au but, mais

l'ajout de chaînes plus longues que des méthyles modifiait considérablement les interactions et les propriétés des produits résultants, nécessitant un travail constant d'optimisation. Il y avait un défi à relever ici, développer une synthèse extrêmement courte pour atteindre une molécule d'un degré de complexité accru. Finalement, bien que discuté tout au long du chapitre, la symétrie  $C_3$  à respecter en tout point de la synthèse venait pimenter la situation. Les produits di- versus tri- étant souvent difficiles à purifier, les recristallisations ont souvent été une roue de secours quand les chromatographies échouaient lamentablement.

Après l'obtention de Calypso, la partie caractérisation prenait le relais. La fabrication de nanocapsules passe par un laborieux travail de caractérisation.

## **2.3. Caractérisation**

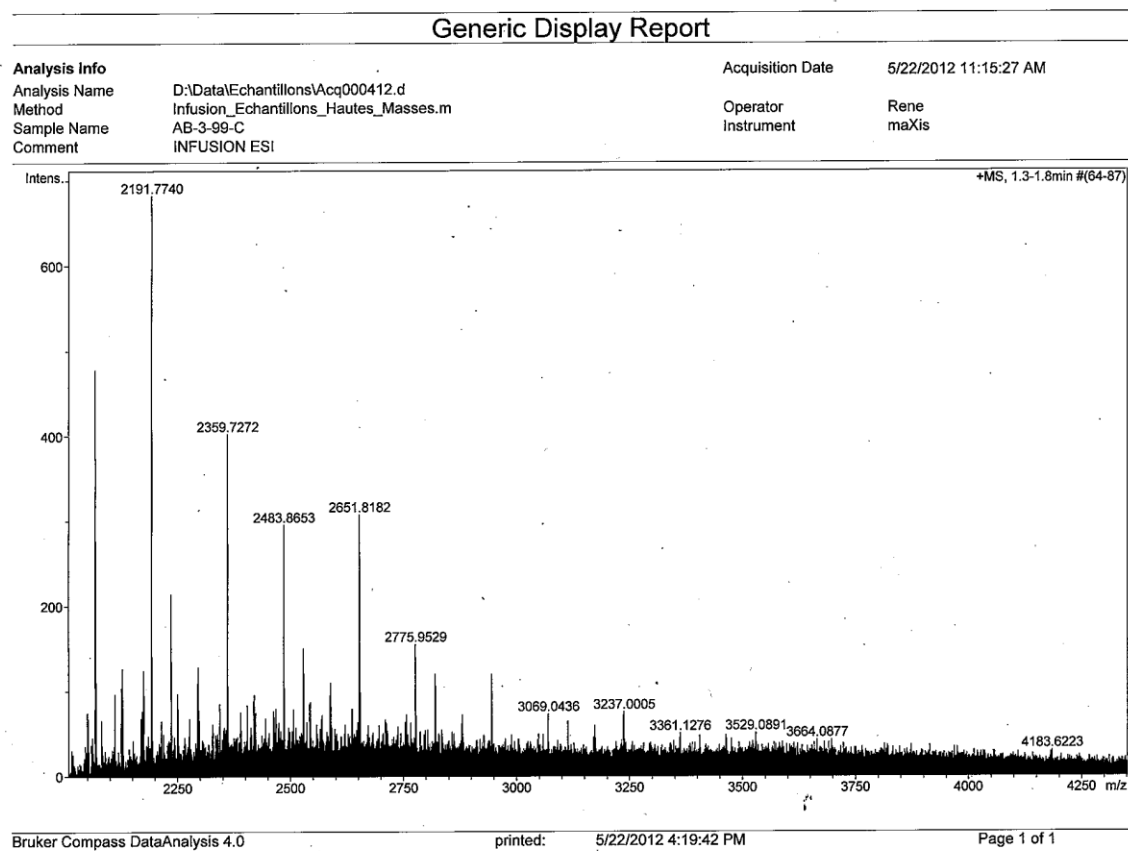
### 2.3.1. Spectrométrie de masse

Alors que la capsule obtenue à partir du monomère **9** avait pu être caractérisée de façon très astucieuse par une technique de spectrométrie de masse utilisant une méthode d'ionisation electrospray, Calypso s'est révélée plus complexe.

Si après plusieurs essais utilisant le tétraéthylammonium hexafluorophosphate la capsule tétramérique du monomère **9** a été obtenue, d'innombrables essais, avec une quantité impressionnante de sels agissant à titre d'invité, n'auront pas suffi à obtenir la certitude de l'existence de la capsule en solution.

Plusieurs essais ont été conduits avec différents sels d'hexafluorophosphate. Les premiers essais ont été faits avec le cation tétraéthylammonium, mais des calculs de modélisation ont montré que le cation tétrabutylammonium serait peut-être un meilleur choix pour être inséré dans le centre de la capsule. Sa taille pourrait favoriser un peu plus la fermeture en capsule du complexe. Finalement, le tétraéthylphosphonium a aussi été mis de la partie. Comme le phosphore est un peu plus gros que l'azote, il semblait logique que ce sel aussi pourrait être un bon candidat.

Dans tous les cas, les seuls résultats obtenus ont été des agglomérats de sels. C'est-à-dire qu'un motif apparaissait sur le spectre où les pics représentaient des multiples de la masse du sel. Contrairement à la figure 11, les pics n'ont pas la masse caractéristique du complexe hôte-invité.



**Figure 23.** Spectre de masse d'une solution de Calypso dans un mélange 1:1 d'acétonitrile et de chloroforme avec du tétraéthylphosphonium hexafluorophosphate

Il faut comprendre que la figure **23** n'est ici qu'à titre indicatif, c'est un exemple du genre de résultat obtenu avec les tests d'encapsulation. Peu importe le sel, peu importe la concentration, ce sont toujours ces motifs qui sont obtenus. Il est en effet possible de remarquer que les pics ont des distances communes entre eux. Entre les pics à 2191 et 2359 se trouve un écart de 168 de même qu'entre les pics 2483 et 2651 alors qu'entre les pics 2359 et 2483 ainsi que 2651 et 2775 se trouve un écart de 124. Il était récurrent de trouver deux échelles de motifs, voir plus.

### 2.3.2. Résonance magnétique nucléaire

Rebek a fait beaucoup de caractérisation avec la RMN<sup>28,29,32,33,47,49</sup>, il apparaissait logique de se tourner vers cette alternative. Nous avons fait face à un problème que Rebek ne semble pas avoir eu; Calypso n'est pas soluble. Ce n'est pas un problème de faible solubilité. C'est un problème d'absence de solubilité. Les solvants usuels ont été essayés, à chaud, à froid, au bain ultrason, rien à faire Calypso reste sous forme d'agrégat. Des solvants connus pour solubiliser le nylon ont aussi été essayés comme la N-méthylmorpholine et la N-méthylpyrrolidone, toujours sans succès. Le seul moyen de pouvoir obtenir des spectres de Calypso est de détruire les ponts hydrogènes avec du TFA. Évidemment, détruire les ponts hydrogènes ne favorise définitivement pas la formation des complexes hôtes-invités.

### 2.3.3. Étude cristallographique par diffraction rayons-X<sup>49</sup>

La brillante idée de produire un cristal de Calypso nous a également traversé l'esprit. Avec un cristal, l'orientation exacte de Calypso dans l'espace pourrait être connue et le paramètre de maille serait obtenu. Paramètre duquel il serait possible d'extrapoler l'empilement suite à des photos qui ont été prises et seront présentées à la section suivante.

Au-delà de toutes les informations qui auraient pu être obtenues avec un monocristal de Calypso, s'est imposé un problème. Rien n'étant simple, le problème de solubilité s'est encore une fois illustré par sa ténacité. L'impossibilité de solubiliser Calypso s'est révélée plutôt limitante dans l'obtention de cristaux de qualité.

#### 2.3.3.1. Diffraction des rayons-X aux petits angles

Les seules données qui auront pu être obtenues en diffraction des rayons-X ont été avec la diffraction rayons-X à petits angles (SAXS *small angle X-ray scattering*). Quelques différences entre les techniques de diffraction régulières et le SAXS peuvent être observées. Notamment, certainement la principale, lorsque la diffraction des rayons-X est mentionnée, il est généralement accepté que l'analyse sera faite sur la structure atomique et qu'alors, l'ordre de grandeur analysé sera de l'ordre de quelques nanomètres. Si on se penche sur la technique SAXS, alors ce seront les interfaces qui seront analysées

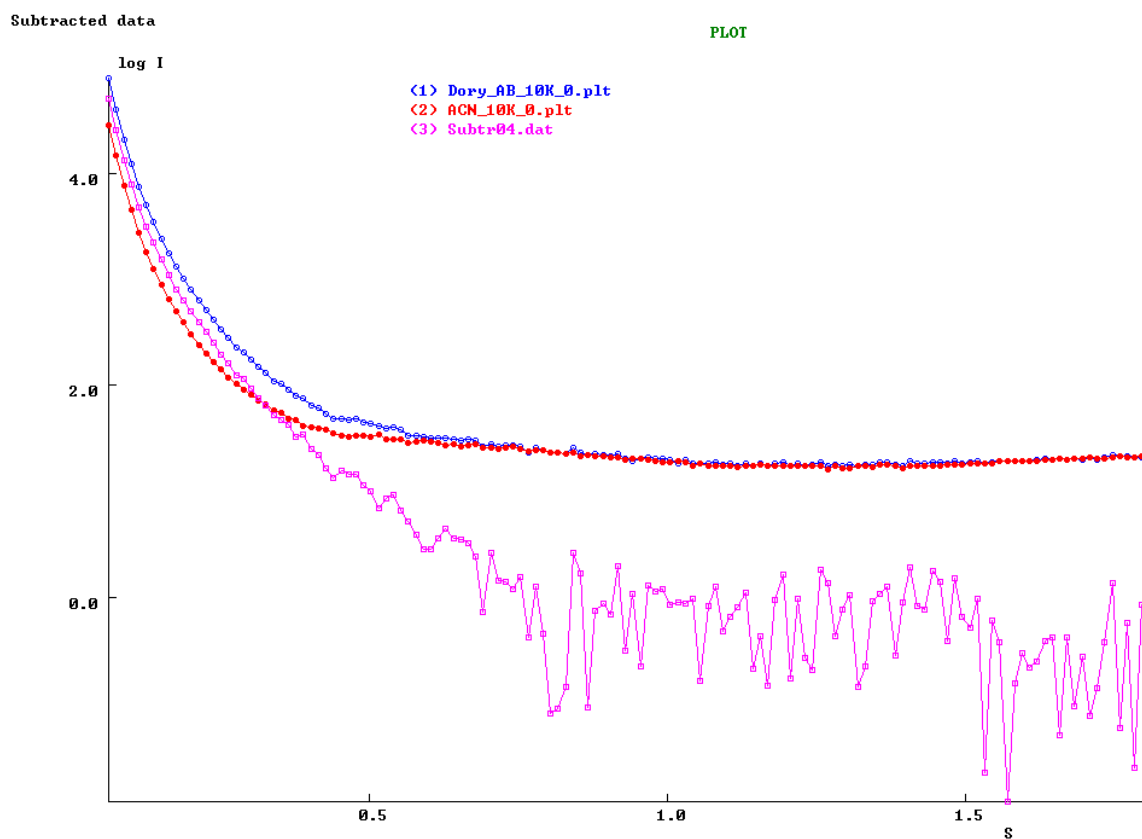
avec un ordre de grandeurs de plusieurs nanomètres, la plus petite particule pouvant être analysée avec une longueur d'onde de  $1.54 \text{ \AA}$  étant de  $2 \text{ nm}$ ,

Le SAXS devenait une alternative intéressante puisque les analyses peuvent se faire en suspension. Les analyses sont effectuées à des angles rasant allant de  $0.1$  à  $10^\circ$ . Ce type d'analyse permet d'aller chercher des informations sur la taille et la forme moyenne des particules. C'est une analyse qui est souvent utilisée pour la détermination des structures nano et micrométriques.

Le faisceau utilisé doit être monochromatique, c'est souvent une anode de cuivre qui est utilisée pour sa longueur d'onde caractéristique  $\text{CuK}\alpha$  de  $1.54 \text{ \AA}$

Cette technique permet d'obtenir une courbe de diffraction caractéristique de l'échantillon soumis. À partir des résultats collectés il est possible d'approximer une forme qui aurait théoriquement la même courbe de diffraction à l'aide de techniques de modélisation. Ainsi, le couplage du SAXS et de la modélisation permet d'avoir accès à des informations sur la structure macroscopique de l'échantillon. Naturellement, les informations structurales décortiquées sont en réalité une valeur moyenne, une densité de probabilité de présence. Les figures suivantes (24-27) illustrent les résultats obtenus et offrent la possibilité de voir quel genre de courbe peut être acquis.



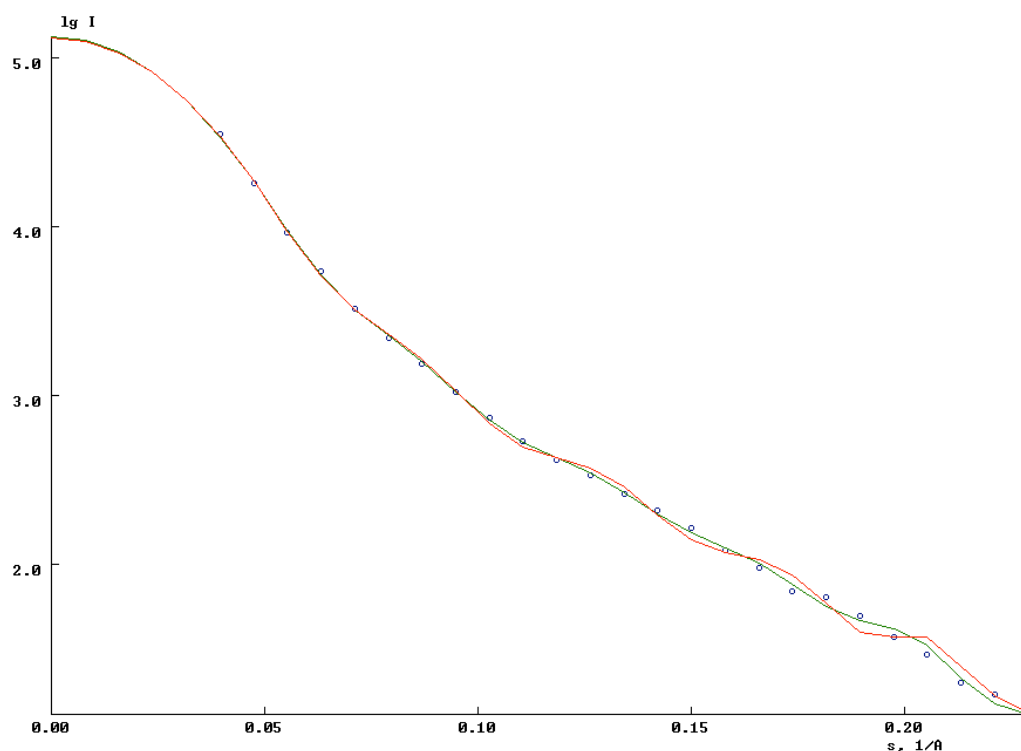


13-Nov-2012 08:57:33

**Figure 24.** Courbe de diffraction d'une solution 0.1% de Calypso dans l'acétonitrile.

La figure 24 représente très bien le type de données brutes qui sont récoltées avec le SAXS. La courbe en bleu représente la diffraction de l'échantillon, celle en rouge du solvant de l'échantillon et celle en magenta quant à elle représente la courbe du substrat. Suite à l'obtention de ces données brutes, la soustraction des informations du substrat et du solvant permet de dessiner la courbe de la figure 25.

161 Los: 0.0383 DisCog: 0.0000 Scale = 0.477E-06  
Dannin

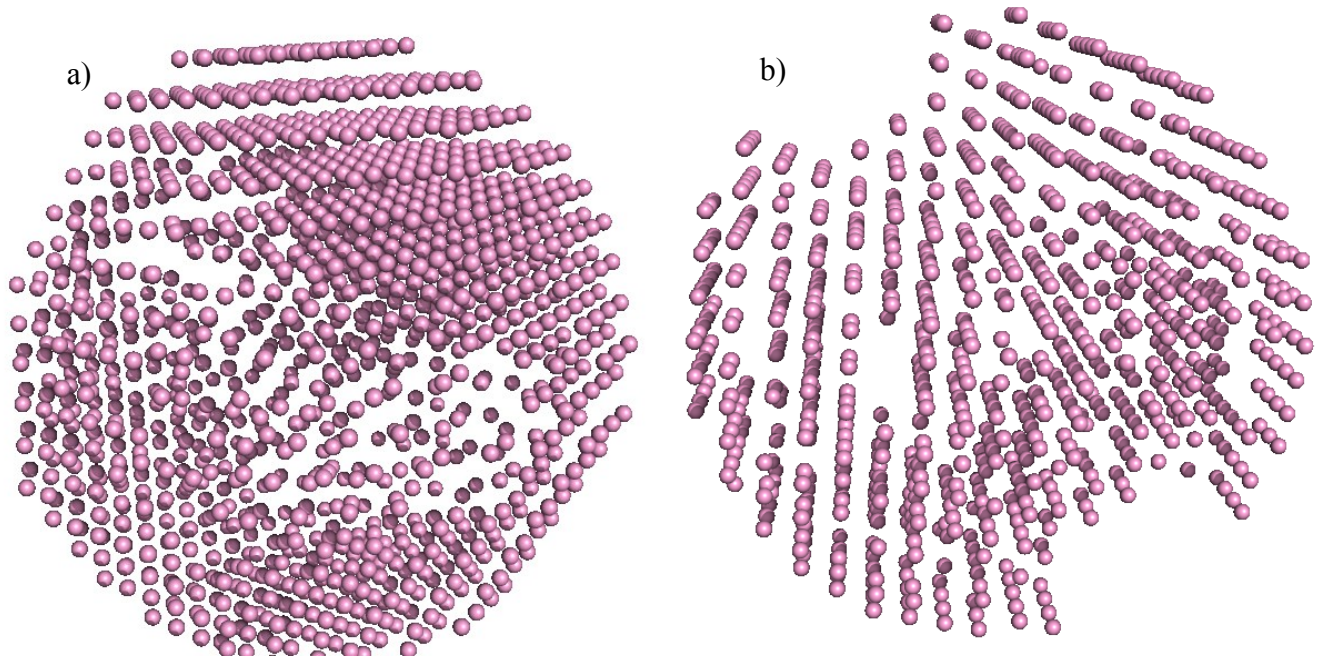


13-Nov-2012 09:29:54

**Figure 25.** Courbe de diffraction des particules de Calypso dans la solution 0,1% Calypso dans acétonitrile

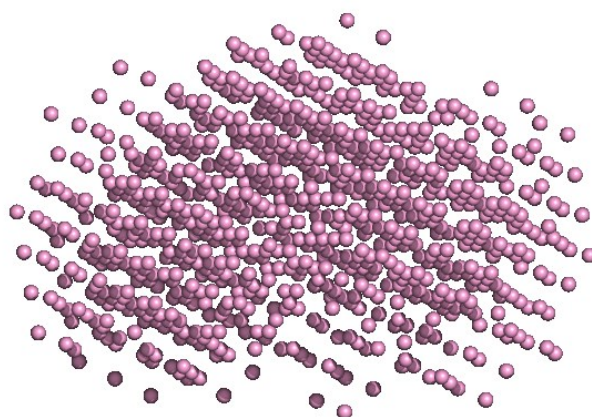
Une fois la courbe établie, les images de la figure 26 ont pu être extraites par modélisation. La recherche d'une forme tridimensionnelle qui posséderait les caractéristiques lui permettant d'avoir la même courbe de diffraction que l'échantillon soumis, permet d'assumer une forme moyenne des particules. Malheureusement, les moyennes présentées à la figure 25 ne permettent pas de tirer de conclusions précises sur l'orientation de calypso, à l'exception toutefois d'une observation très intéressante au niveau du centre de la forme. En effet, en observant le centre des figures présentées, on peut remarquer que la densité de probabilité de présence est beaucoup plus faible au centre que sur l'extérieur de la forme. Ce qui est corroboré par la deuxième hypothèse qui propose une forme de type globule rouge, avec un creux en son centre. Nous sommes donc devant deux hypothèses, la première

(a) décrit une structure sphérique et creuse en son centre, alors que la seconde, (b) présente ce qui pourrait être une sphère ayant été écrasée en son centre.



**Figure 26.** Hypothèses des formes probables d'agrégats de Calypso en solution a) hypothèse 1 b) hypothèse 2 (globule rouge)

Ces hypothèses ne permettent en aucun cas de tirer des conclusions hâtives, mais peuvent tout de même laisser croire à une formation d'agrégats de forme sphérique puisque ceux-ci formeraient un agrégat d'environ 20 nm. Un dernier fait intéressant par rapport à la figure 26, si on change l'orientation de la forme (b), on s'aperçoit que non seulement le centre est compressé vers l'intérieur, mais dans un autre axe, il semble y avoir un monticule sur le centre. Comme si dans le plan  $xz$  la forme avait été compressée pour obtenir la figure 26b et que dans le plan  $xy$  on avait poussé de  $-x$  vers  $x$ . comme montré dans la figure 27.



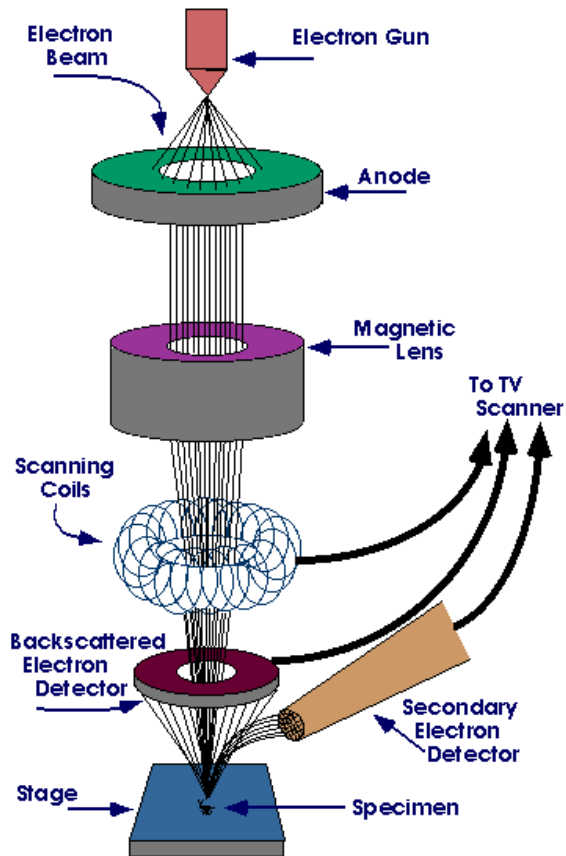
**Figure 27.** Observation de l'hypothèse (b) sous un autre angle.

Des tests d'encapsulation ont également été conduits sur le SAXS, mais la faible solubilité de Calypso et du  $C_{60}$ , molécule utilisée comme invité, a fait en sorte que les échantillons fournis étaient trop dilués pour apporter des données utilisables. Bien qu'il soit trop tôt pour l'affirmer, l'hypothèse B pourrait être un assemble de plusieurs molécules de Calypso formant la demi-sphère recherchée.

#### 2.3.4. Microscopie électronique à balayage

Finalement, dans l'espoir d'obtenir quelques informations sur l'empilement et l'organisation de Calypso, des images au microscope électronique à balayage ont été acquises. La microscopie électronique à balayage est un domaine d'imagerie où l'observation n'est pas faite à l'aide de la lumière, mais plutôt d'un faisceau électronique.

Un microscope électronique à balayage est un appareil au fonctionnement facile à comprendre, mais dont l'assemblage mécanique requiert une précision incomparable et utilisant des concepts scientifiques plutôt complexes. Composé d'une colonne dans laquelle un vide soutenu est maintenu, de l'ordre de  $2 \times 10^{-9}$  Torr,<sup>50</sup> cette colonne contient tous les éléments nécessaires à la prise de photos et se termine par la chambre à échantillon. La colonne est composée d'un canon à électrons, de lentilles permettant de focaliser le faisceau, d'un diaphragme et de bobines de balayage. Près de l'échantillon se trouvent les détecteurs utilisés pour transmettre les informations et ainsi obtenir la photo. La figure 28 illustre bien les composantes d'un microscope électronique à balayage (MEB) et celles-ci seront expliquées plus en détail.



**Figure 28.** Schéma d'un microscope électronique à balayage<sup>51</sup>

En premier lieu, en tête de colonne, se trouve le canon à électrons. Différents types sont disponibles, les photos de Calypso présentées plus loin dans cette section ont été prises à l'aide d'un canon à électrons à émission de champ (FEG). Le FEG est caractérisé par son émission d'électron basée sur le principe de l'effet tunnel. Une tension électrique très intense entre 2 et 7 kV est appliquée entre une pointe et une anode. C'est ainsi que l'on force les électrons à quitter la pointe pour offrir un faisceau électronique. Le faisceau électronique doit être focalisé en un point le plus petit possible. C'est alors qu'entre en jeu l'anode et les lentilles électromagnétiques. Plusieurs séries de lentilles électromagnétiques sont nécessaires pour arriver à focaliser le faisceau adéquatement. À ce stade-ci, il est très important de comprendre que les lentilles n'ont rien à voir avec le grossissement de l'image. Alors que dans un appareil photo, les lentilles ajoutées vont déterminer le grossissement de l'objet, en aucun cas cette théorie n'est transférable au fonctionnement du microscope électronique à balayage

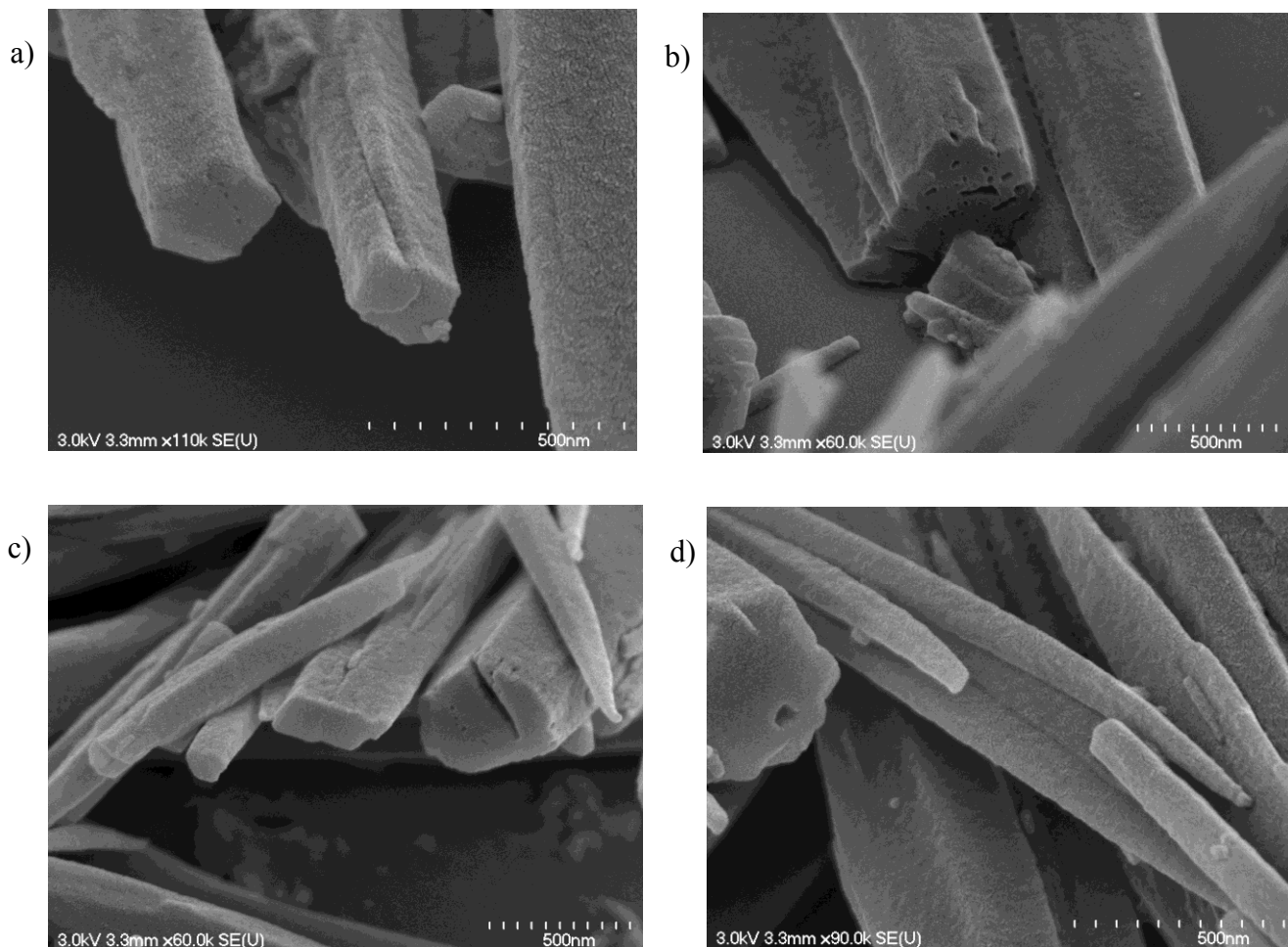
(MEB). Ce qui permettra le grossissement, ce sont les bobines de balayage. Cette partie du microscope permet le balayage de la surface de l'échantillon par le faisceau. En d'autres mots, ce sont ces bobines qui promèneront le faisceau, selon les directives de l'utilisateur, sur le porte-échantillon. Le porte-échantillon, comme son nom l'indique, supporte l'échantillon. Il est situé dans une chambre à part, elle-même munie d'une chambre d'introduction. Au-dessus du porte-échantillon se trouvent les différents détecteurs utilisés pour la prise de photo. Une vaste panoplie de détecteurs est disponible sur le marché. Les détecteurs d'électrons secondaires, Auger, rétrodiffusés... Certains détecteurs permettent même la diffraction des rayons-X. Les photos présentées dans cette section sont toutes prises à l'aide des électrons secondaires. Ceux-ci sont en réalité les électrons de l'échantillon qui quittent celui-ci au contact du faisceau. Ces électrons ne proviennent que de la surface de l'échantillon.

Afin que l'échantillon puisse évacuer le surplus d'électrons apporté par le canon, il est très important que celui-ci soit conducteur. Très rares sont les échantillons conducteurs et en chimie organique ils ne le sont, pour ainsi dire, jamais. Heureusement, les scientifiques y ont pensé et une technique de métallisation a été inventée pour permettre l'analyse d'une plus grande variété d'échantillons. Il est possible d'induire une conduction en métallisant la surface de l'échantillon. Les métaux les plus fréquemment utilisés pour la métallisation sont le platine ainsi que les alliages or/palladium. La métallisation n'occupe que quelques Angström en épaisseur alors que la résolution maximale des meilleurs microscopes à balayage est de l'ordre du 2 nm. Sachant cela, il devient évident, que les photos acquises d'un échantillon ne seront pas altérées par la métallisation.

Soumettre un échantillon au MEB est une expérience assez risquée. Comme le faisceau électronique est très intense, il n'est pas rare de voir les échantillons se dégrader ou exploser sous les yeux consternés de l'utilisateur. Cette réalité est particulièrement vraie pour les échantillons biologiques ou organiques.

Les photos présentées à la figure 29 montrent Calypso. La préparation de l'échantillon s'est effectuée très simplement dans le cas de ces photos. Une suspension de Calypso dans l'acétonitrile a été dispersée au bain aux ultrasons, puis une goutte de cette suspension a été immédiatement déposée sur un substrat de carbone amorphe. L'acétonitrile a eu l'occasion de s'évaporer puis l'échantillon a été métallisé avec un alliage or/palladium.

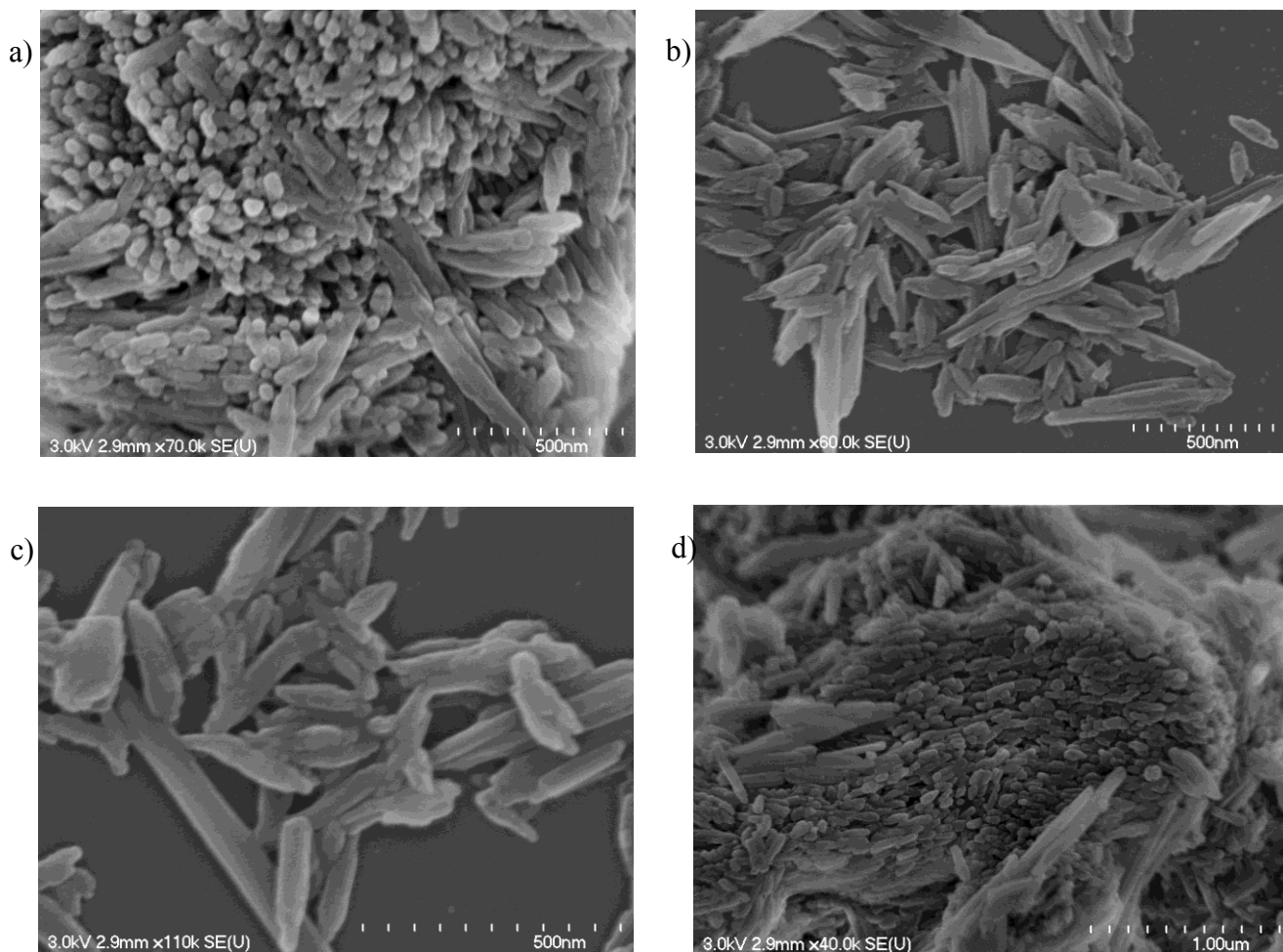
L'échantillon soumis était très résistant au faisceau, plusieurs photos ont pu être prises sans que la dégradation de l'échantillon ne puisse être observée.



**Figure 29.** Photos de Calypso prises au MEB

Alors que Calypso semble être un solide amorphe au fond d'une éprouvette, une fois la suspension séchée, on peut remarquer un degré d'organisation assez important sur les photos. L'échelle de 500 nm montre des bâtons pointus (29d) avec une base aux formes géométriques très définies (29a-c). À titre comparatif, la figure 29 présentera des images du monomère **9**, préparé dans les mêmes conditions.

Des différences majeures peuvent être observées entre les deux figures (29 et 30). Notamment la taille des bâtonnets ainsi que leur organisation spatiale entre eux.



**Figure 30.** Photos du monomère **9** prises au MEB

Les photos présentées en **30(a)** et **30(d)** montrent définitivement une texture qu'il n'est pas possible d'apprécier sur la figure **29**. Les photos **30(b)** et **30(c)** quant à elles montrent des bâtons du même genre que Calypso, mais un peu plus petits et moins bien définis. Il pourrait être amusant de remarquer que les bâtonnets du monomère **9** ont des extrémités rondes alors qu'elles sont pointues dans le cas de Calypso.

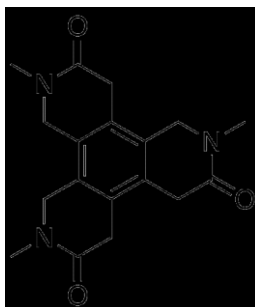


## CHAPITRE 3 : PROJETS INCOMPLETS

Puisque l'obtention de Calypso a été un travail laborieux de longue haleine, le temps restant pour explorer d'autres avenues était plutôt restreint. Deux avenues ont toutefois été explorées et pourraient faire l'objet d'une recherche plus approfondie.

### 3.1. Retrait des donneurs d'hydrogène

Dans l'espoir d'obtenir un cristal de qualité et ayant comme dessein de prouver la nécessité des ponts hydrogènes, une synthèse retirant les donneurs de ponts hydrogènes a été élaborée pour un cycle à 6 membres. On se souvient de l'insolubilité totale du monomère **7** présenté à la section I.2.1. Cette caractéristique était attribuable aux ponts hydrogènes très disponibles entre les lactames.



**Figure 31.** Monomère à 6 membres avec donneurs bloqués

Présenté à la figure 31, le monomère **28**, baptisé Pandore, montre très clairement l'absence de donneurs pour des ponts hydrogènes avec l'ajout de groupes méthyles sur les atomes d'azote des amides. Le côté planaire et l'absence de ponts hydrogènes nous laissaient croire que ce monomère offrirait une solubilité plus accessible sans permettre un auto-assemblage sous forme de capsule ou de feuillet. Ce monomère servirait donc de contrôle négatif.

La synthèse du produit **28** a été calquée sur la synthèse du produit **7** présenté à la section I.2.1. Quelques modifications, inspirées de la synthèse de Calypso ont été apportées. Elles sont présentées au schéma 8.

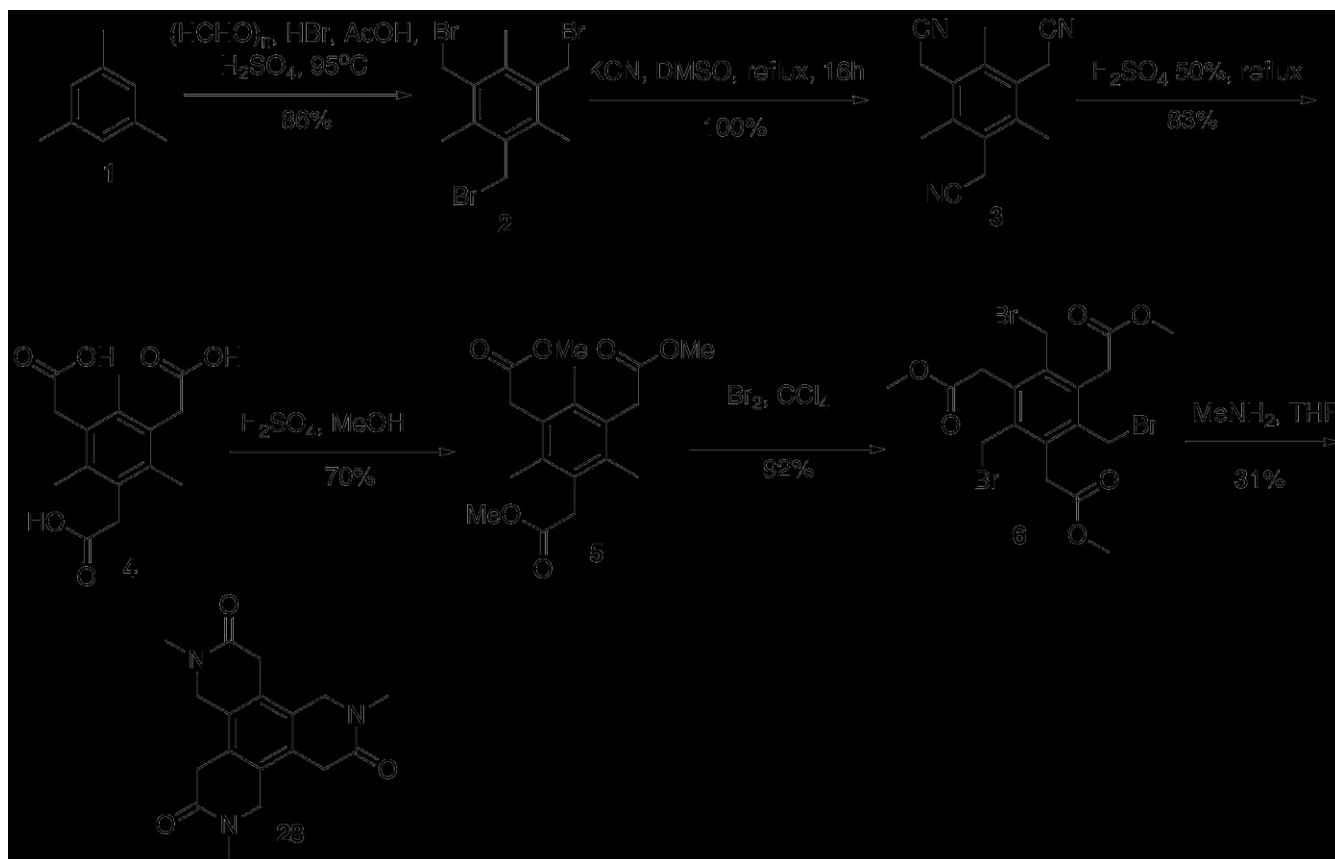


Schéma 8

Les modifications proviennent plutôt des réactions menant aux différents produits et non de la voie de synthèse elle-même. La réaction pour obtenir le produit **2** avait déjà fait ses preuves pour l'obtention de Calypso, elle a donc été exploitée à nouveau ici. La réaction pour obtenir le produit **3** a de toute évidence été choisie pour son efficacité. De plus la précipitation du produit dans le diméthylsulfoxyde permet une récupération rapide du produit pur. L'étape pour obtenir le produit **4** a été maintenue telle quelle, toutefois, l'estérification du produit **4** vers le produit **5** a été modifiée. Une estérification de Fischer a été préférée au diazométhane pour des raisons de sécurité. La bromation utilisée pour Calypso a été réutilisée pour obtenir le produit **6** et finalement, le même type de cyclisation que Calypso, c'est-à-dire directement avec l'amine souhaitée, a été utilisée. Cette fois-ci c'est la N-méthylamine qui a été mise de l'avant.

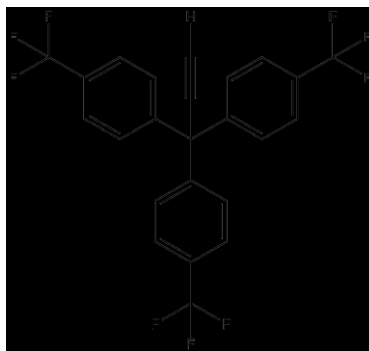
Suite à l'obtention du produit, nous avons rapidement déchanté puisque, à l'instar de ses homologues, le monomère **28** était plutôt réfractaire à la solubilisation. Différents essais dans plusieurs solvants ont été

effectués et, contre-intuitivement, la seule combinaison qui a pu solubiliser le composé, s'est avérée être le chloroforme et l'acide trifluoroacétique dans un ratio d'au moins 3 :1, soit le même que pour les homologues précédents. Ainsi, l'idée de casser les agrégats en limitant les ponts hydrogènes possibles devenait caduque. Les agrégats restaient maintenus, sauf dans un contexte acide. La possibilité d'exploiter l'hypothèse de base, soit l'incapacité de former des capsules, devenait donc impossible. Les tests de spectrométrie de masse n'ont donc pas été conduits sur cette molécule. Il reste donc à comprendre la raison pour laquelle **28** s'assemble de façon aussi robuste malgré l'absence de ponts hydrogènes, mais cela est un projet en soi. D'autres étudiants futurs pourront s'attaquer à ce problème intéressant et intrigant maintenant que la synthèse est bien au point.

### 3.2. Développement d'une molécule fluorée de type trityl

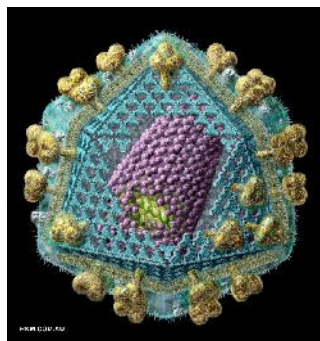
Les informations obtenues sur le fluor et ses interactions dans un cadre supramoléculaire continuaient de nous préoccuper. Les caractéristiques du fluor étaient tellement intéressantes et offraient une chimie tellement différente de ce qui est généralement vu dans la chimie organique qu'il était très frustrant d'être dans l'incapacité de les exploiter.

Toutefois, un article de Jean-François Morin<sup>52</sup> a ravivé notre intérêt et c'est vers une molécule de type trityl que nous avons choisi de nous tourner.



**Figure 32.** Monomère de type trityl

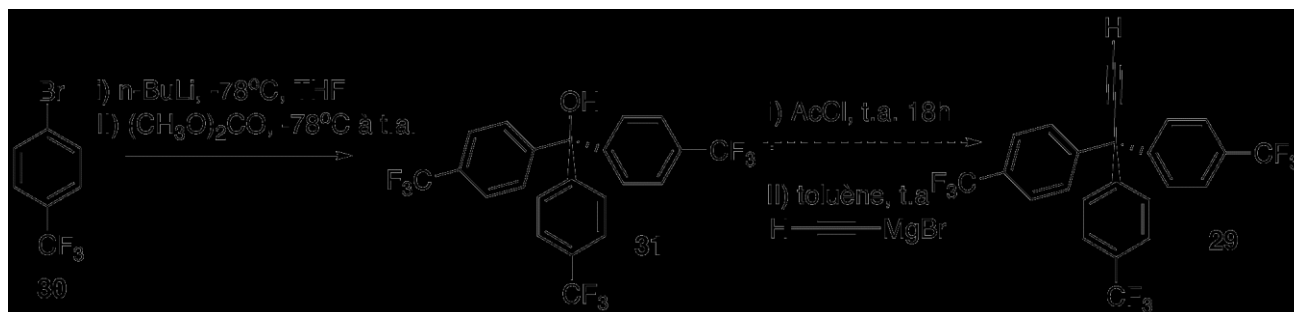
Tel que montré à la figure 32, trois trifluorométhylbenzyles sont accrochés sur un carbone, de façon à former une structure pyramidale avec l'hydrogène du carbone *sp* pointant sur le sommet de la pyramide. Cette structure nous rappelait vaguement certains types de capsides virales possédant des « antennes » utilisées pour la reconnaissance cellulaire tel que vu à la figure 33.



**Figure 33.** Aperçu de la capside du virus d'immunodéficience humaine<sup>53</sup>

Les boules jaunes aperçues sur la capside du virus de la figure 33 sont des protéines de types GP120 qui sont utilisées pour la liaison au récepteur. À l'image de ce capside, nous avons l'espoir que la capsule formée par le monomère **29** montre les alcynes comme des antennes externes, lesquelles auraient pu être utilisées comme marqueurs en RMN. Il est en effet raisonnable de penser que les déplacements chimiques de l'alcyne (proton ou carbones) pourraient varier en fonction de la présence et de la nature de l'invité dans la cavité supramoléculaire.

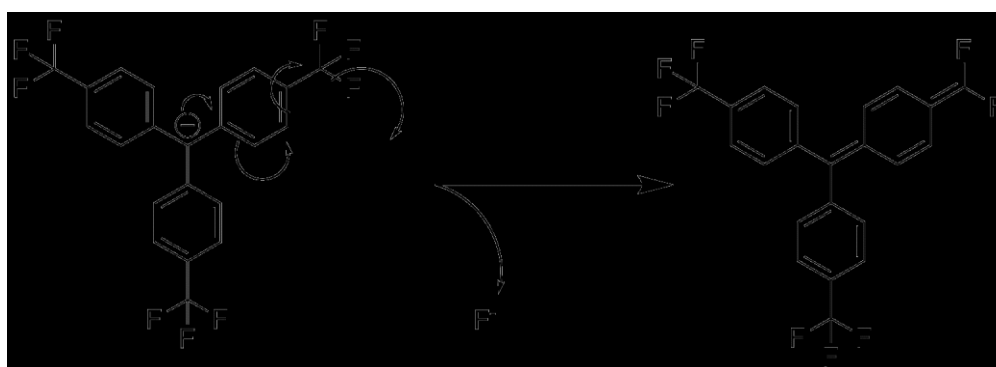
Intuitivement, le fluor ayant tendance à se regrouper comme il a été mentionné dans la section 1.1.1, il semblait évident que la pyramide tendrait à s'assembler au moins en dimère, pour former une structure de type bipyramidale. Naturellement, nos espoirs s'orientaient d'avantage vers des structures plus complexes que les dimères, mais ceux-ci constitueraient tout de même un début. Bien que très courtes, cette synthèse présente encore certaines difficultés, notamment au niveau de la symétrie  $C_3$ , défi qui a d'ailleurs été abordé dans la section I.2.2 ainsi qu'au niveau de la particularité des fluors.



**Schéma 9**

La première réaction se faisant de façon très laborieuse, les deux premiers cycles s'accrochant aisément sur le carbonyle alors que le troisième semblait beaucoup plus difficile à faire réagir. L'obtention du produit **31** effectuée, l'aventure vers le produit **29** a malheureusement été de courte durée pour des raisons temporelles. Il semblerait que le produit **31** peut s'acétyle, <sup>54</sup> mais il n'a pas encore été possible de terminer la réaction avec le magnésien pour obtenir l'alcyne correspondant.

Comme les deux réactions s'enchaînent dans le même pot réactionnel, l'isolation du produit intermédiaire acétylé n'a pas été effectuée. La première hypothèse qui vient spontanément en tête est forcément relative à la stabilité des anions sur les molécules de type trityl. Stabilité qui ici se trouve probablement améliorée par la présence des 9 fluors.



**Schéma 10**

Comme présenté au schéma 10, notre hypothèse est que le fluor pourrait subir une élimination avant que la réaction ne se complète. Si notre hypothèse, qui est jusqu'à maintenant non vérifiée, s'avérait exacte, ce serait la deuxième fois que la présence du fluor nous joue des tours sur la planification de la synthèse. En effet, le problème d'élimination avait déjà été rencontré lors de la synthèse du monomère **16**. Avoir réalisé la situation plus tôt, une analyse de l'hypothèse aurait pu facilement se faire par RMN et des tentatives d'éviter cette situation auraient pu être essayées, un peu comme celles qui avaient été essayées dans le cas du monomère **16**. On pourrait s'attendre que le phénomène d'élimination soit moins fort dans la situation de la figure **34** à cause de la géométrie de l'anion et des nombreux atomes de fluor également répartis

Bref, ce projet, bien qu'incomplet, reste prometteur, à la fois par la géométrie des structures auto-assemblées attendues que par les phases riches en fluor qui pourraient être créées lors de l'agencement des monomères.

## CONCLUSION GÉNÉRALE

Lorsque le design de nouveaux monomères pour la fabrication de nanocapsules a été entrepris, plusieurs étapes de conception et de synthèses avec chacune leurs succès et leurs déceptions se sont présentées sur notre route.

Notamment, au chapitre un, lors du développement d'un monomère fluoré, l'enthousiasme vécu par les attentes prometteuses émanant des interactions possibles du fluor a poussé notre intérêt vers la conception du monomère **16**, présenté à la figure 13. Malheureusement, notre enthousiasme s'est résorbé au fil des échecs synthétiques qui ont été semés sur notre route.

Malgré plusieurs essais et plusieurs variations du chemin synthétique, jamais le produit **16** n'a vu le jour à cause de ce qui s'est révélé être un problème d'élimination inhérent à la molécule elle-même. En effet, lors de la création de l'anion en position  $\alpha$  des deux trifluorométhyles, l'élimination d'un fluor se produit (schéma 4) et fait en sorte que l'obtention du produit intermédiaire nécessaire à la synthèse du monomère **16** s'avère impossible.

Suite à l'abandon du projet fluor, le projet gem diéthyles, présenté au chapitre deux, a vu le jour. Inspiré du succès du monomère **9**, il nous est venu à l'idée de fabriquer une capsule plus grande. En misant sur l'encombrement stérique, il semblait raisonnable de croire qu'une capsule octamérique pourrait voir le jour. Appuyé par la modélisation, ce projet a été débuté dans le même enthousiasme que son prédécesseur. Plusieurs modifications à la voie synthétique ont du être apportées en cours de route, mais après de nombreux mois de travail, le monomère **20** a été obtenu et le dessein envisagé pour ce monomère a fait en sorte qu'il a reçu le nom de Calypso. En effet, Dans la mythologie Grecque, Calypso était une nymphe aquatique. Dans la littérature d'Homère, elle sauve Ulysse lors de son naufrage et tombe amoureuse de lui. Cet amour devient un peu contraignant en ce sens qu'elle le retiendra prisonnier de son île pendant sept ans.<sup>55</sup>

Comme le monomère **20** a été créé dans le but de créer une cage afin de retenir une molécule prisonnière, le monomère **20**, en référence à l'épisode avec Ulysse, a été nommé Calypso. Le schéma complet de la synthèse de Calypso est présenté ici au schéma 11.

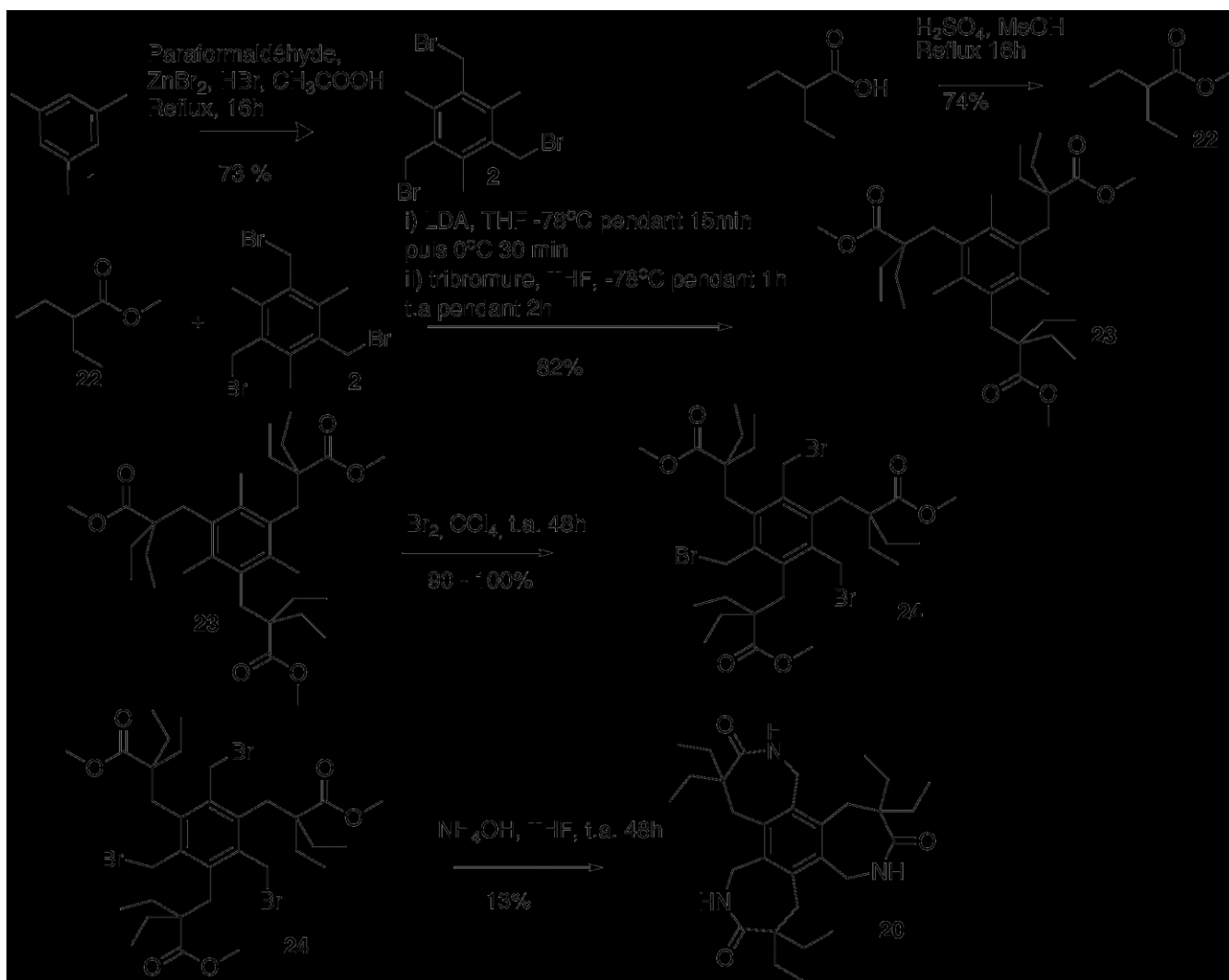


Schéma 11

Finalement, le chapitre trois fait état des projets incomplets qui ont débuté après les premiers balbutiements de caractérisation de Calypso. Ces projets n'ont malheureusement pas bénéficié d'autant de temps qu'ils auraient mérité, mais le territoire est défriché pour l'exploration. La synthèse inachevée d'une molécule fluorée de type trityl s'annonce très prometteuse.

L'ensemble des travaux effectués au cours de cette recherche a amené une ouverture sur des molécules à explorer. Malgré l'absence de conclusions concrètes au niveau de l'encapsulation, il n'en reste pas moins qu'un balayage latéral a pu être effectué sur les opportunités que nous amènent les longueurs de chaînes en alpha ainsi que les variations sur le changement d'atomes et d'électronégativité sur cette



position. En effet, si le fluor n'a pas donné les résultats escomptés par son électronégativité excessive par rapport au mandat qui lui était octroyé, il n'est pas exclu que l'utilisation d'un dipôle à cette position pourrait apporter des résultats et des situations différentes.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### Remarques générales

À moins d'indications contraires, les réactions ont été faites sous atmosphère ambiante. Les solvants anhydres et certains réactifs liquides ont été distillés avant leur utilisation, et ils sont rapportés dans le tableau G.1 suivant.

**Tableau G.1** : Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.

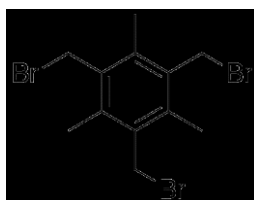
Solvant / Réactif distillé	Agent desséchant
<i>N,N</i> -Diisopropylamine	Hydrure de calcium
Tétrahydrofurane	Sodium, Benzophénone

Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice (0.25 mm, Silicyle). Les produits en chromatographie sur couche mince ont été révélés à la lampe UV, puis par trempage dans une solution aqueuse de  $\text{KMnO}_4$  suivi d'un chauffage. Les chromatographies éclair ont été effectuées avec du gel de silice (40-63  $\mu\text{m}$ , Silicyle).

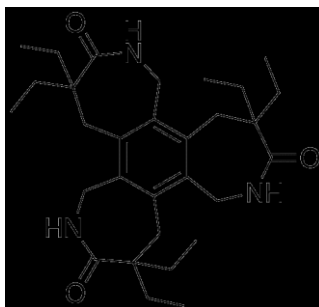
Les spectres infrarouges ont été obtenus par dépôt d'un film de produit sur une pastille de bromure de potassium, avec un spectromètre Perkin-Elmer 1600 FT-IR ou par solubilisation du produit dans le  $\text{CDCl}_3$  et acquis avec une cellule de  $\text{NaCl}$ . Les spectres de résonance magnétique nucléaire ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) ont été enregistrés avec un appareil Bruker AC-300. L'étalon interne est le chloroforme (7,26 ppm) ou le méthanol (3,34 ppm) pour la résonance des protons et le chloroforme (77,0 ppm) pour la résonance des carbones. Les spectres de masse ont été enregistrés avec un spectromètre Maxis 3G Bruker.

## Modes opératoires

### 1,3,5-tris(bromométhyl)-2,4,6-triméthylbenzène (2)



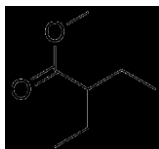
Dans de l'acide acétique glacial (25 mL), du mésitylène a été ajouté (3.5 mL, 55 mmol), du paraformaldéhyde (2.57 g, 85.5 mmol) et de l'acide bromohydrique 45% (17 mL, 94 mmol). La réaction a été portée à 120°C pendant 8 heures. Le contenu du ballon a été transvidé dans un becher d'eau glacée (300 mL). Le précipité a été filtré et dissous dans l'éther (50 mL). Le mélange a passé une heure au bain ultrason, puis l'éther a été évaporé. Une poudre orange très pâle a été obtenue (7.88 g, 79%) le produit sera utilisé sans autre purification. **Rf** 0,46 (1 :9 hexanes : acétate d'éthyle) **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4.58 (s, 6H) 2.46 (s, 9H) **RMN** <sup>13</sup>C (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 137.91 (s), 133.26 (s), 29.92 (t), 15.41 (q) **IR** (CDCl<sub>3</sub>) ν (cm<sup>-1</sup>) 3034, 2970, 2418, 2320 **SMBR** (m/z, intensité relative) 318 (MNa<sup>+</sup>)



### Calypso (20)

Le tribromure **24** (220 mg, 0,28 mmol) a été dissous dans du THF (5 mL) et de l'ammoniaque saturé a été ajouté (0,5 mL). Le mélange a été agité pendant 48 h à température ambiante. Le produit a été récupéré par filtration sous forme de solide amorphe blanc (12,6 mg, 9%). Le composé est insoluble

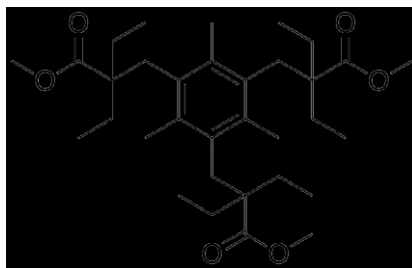
dans la plupart des solvants organiques. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, 1 :3 TFA :CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 10.15 (s, 3H), 4.89 (s, 6H), 3.17 (s, 6H), 1.98-1.29 (m, 12H), 0.79 (t, 18H) **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 518 (MNa<sup>+</sup>)



### 2-éthylbutanoate de méthyle (22)

Dans du méthanol (20 mL), on a additionné de l'acide éthylbutyrique (5 mL, 40 mmol) puis de l'acide sulfurique (1 mL, 18 mmol). Le mélange a été porté à reflux pendant 12 heures. À la fin de la réaction, environ la moitié du méthanol a été retirée par distillation. Une solution saturée de carbonate de sodium a été ensuite ajoutée (10 mL), et le mélange a été extrait avec de l'éther (3 x 20 mL). Les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et le solvant a été évaporé sous pression réduite. Un liquide clair et odorant a été obtenu (3.96 g, 74%).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3.67 (s, 3H), 2.21-2.10 (m, 1H), 1.62-1.10 (m, 4H), 0.88 (t, 6H, J=7.44Hz) **RMN <sup>13</sup>C** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 176.8 (s), 51.3 (q), 48.9 (d), 25.1 (t), 11.9 (q) **IR** (Pastille KBr) ν (cm<sup>-1</sup>) 2968, 2934, 2882, 1743. **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 153 (MNa<sup>+</sup>)



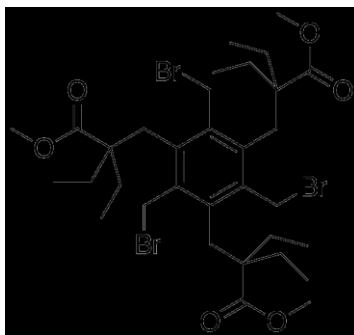
### Trialkyl (23)

Dans de la verrerie séchée à la flamme, a été déposé du THF anhydre (4 mL) à -78°C sous atmosphère d'argon, (0,80 mL, 5.7 mmol) puis de la diisopropylamine et finalement du *n*-BuLi (5.8 mL, 5.8 mmol) lentement. Le mélange a été réchauffé à 0°C pour 30 min, puis refroidi à -78°C. L'ester **22** (1.2 mL, 5.5 mmol) a été dilué dans du THF anhydre (4 mL) et ajouté au mélange réactionnel sur une période de 45 min. La solution a été réchauffée à 0°C pendant 30 min puis refroidie à -78°C. Le tribromure **2** (0.39 g, 0.99 mmol) a été dissous dans du THF anhydre (4 mL) et le mélange a été ajouté sur une durée de 45 min. Le mélange réactionnel a été refroidi à 0°C et suivi par CCM. Le mélange réactionnel a été

filtré sur pad de silice et lavé à l'éther. Le solvant a été évaporé et le résidu huileux a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un éluant composé d'un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (1 : 9). Un produit huileux très épais et clair a été obtenu (0.48 g, 89%).

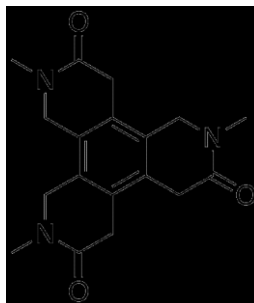
**Rf (AcOEt :hexanes, 1 :9) 0,34 RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 3.45 (s, 9H), 3,03 (s, 6H), 2.15 (s, 9H), 1.71 (mult, 12H), 0.82 (t, 18H, J=7.34 Hz) **RMN <sup>13</sup>C** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 177. 46 (s), 135.50 (s), 133.65 (s), 51.40 (q), 51.36 (s), 36.88 (t), 27.07 (t), 19.15 (q), 8.85 (q) **IR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 2978, 2896, 1828, 1730 **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 569 (MNa<sup>+</sup>)

### Trialkylbromure (24)



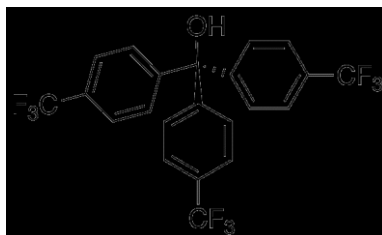
Dans du tétrachlorure de carbone (15 mL), le produit **23** a été dissout (185 mg, 0.34 mmol) et du brome a été ajouté (0,10 mL, 4,5 mmol), le ballon a été scellé avec un tube à sécher rempli de drierite. Le mélange a été agité à température ambiante pendant 48 h. Les cristaux transparents formés ont été filtrés sur un papier filtre et utilisés sans purification (247 mg, 92%) **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (ppm) 4.59 (s, 6H), 3.53 (s, 9H) 3.18 (s, 6H), 1.78 (q, 12H, J=7.4 Hz), 0.90 (t, 18H, J=7.2 Hz) **RMN <sup>13</sup>C** (c) 176.5 (s), 139.4 (s), 137.6 (s), 51.6 (q), 51.2 (s), 35.1 (t), 31.4 (t), 28.2 (t), 8.9 (q) **IR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 4218, 3686, 3619, 3024, 1723, 1522, **SMBR** (*m/z*, intensité relative) 805 (MNa<sup>+</sup>)

### Pandore (28)



On a dissout le tribromure **6** (40 mg, 0,07 mmol) dans du THF (3 mL) et de la méthylamine 40%<sub>aq</sub> à été ajoutée (2 mL). On a agité le mélange pendant 48 h à température ambiante. On a récupéré le produit par filtration sous forme de solide amorphe blanc (7 mg, 31%). Le composé est insoluble dans la plupart des solvants organiques. **RMN 1H** (300 MHz, 1 :3 TFA :CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 4.59 (s, 6H), 3.8 (s, 6H) 3.27 (s, 9H)

### Trityl-OH (31)



Dans un ballon séché à la flamme contenant du THF anhydre (6 mL) à -78°C, le 4-bromobenzotrifluoride (0.9 mL, 6.5 mmol) a été ajouté ainsi que le *n*-buli (3.9 mL, 9.5 mmol) et la réaction a été laissée sous agitation pendant 30 min à -78°C. Le diméthylcarbonate (0.15 mL, 2 mmol) a été dilué dans du THF anhydre (1 mL). Le mélange a été réchauffé à la température ambiante pendant 3 h. Le mélange réactionnel a été dilué dans l'eau. Le mélange a été extrait 3 fois avec du dichlorométhane (3 x 10 mL), les phases organiques ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et le solvant restant a été évaporé sous pression réduite. Le mélange obtenu a été purifié par chromatographie éclair sur gel de silice avec un éluant 2 :8 acétate d'éthyle : hexane. Une poudre blanche a été obtenue (159 mg, 17%). **Rf** : 0,27 **RMN 1H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 7,58 (dd, 12H, J=1.54 Hz; 7.52 Hz) **RMN 13C** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 150.1 (s), 128.5 (s) 127.0 (d) 125.6 (d),

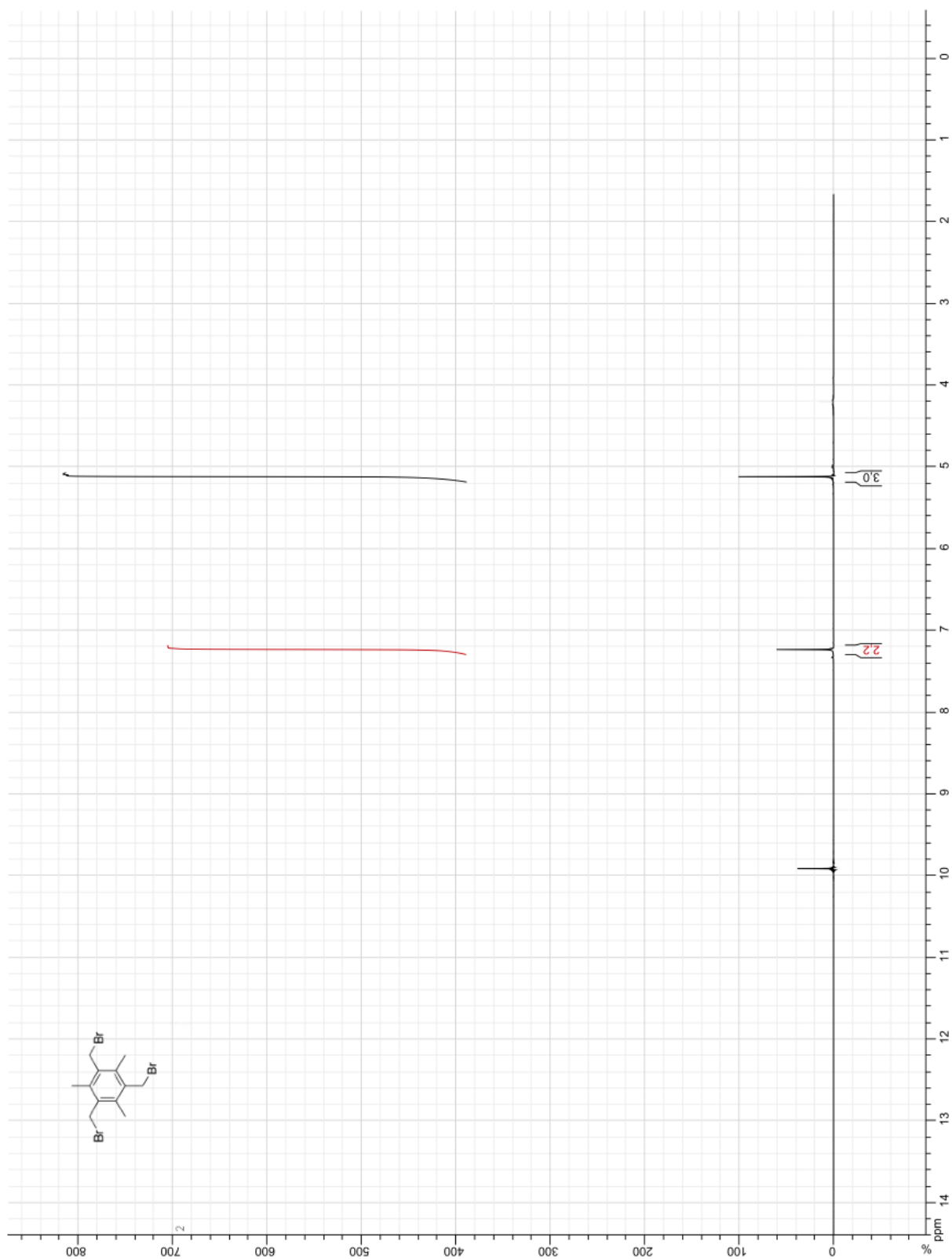
124.1 (s) 82.4 (s) **IR** (CDCl<sub>3</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3160, 2970, 1680, 1317 **SMBR** ( $m/z$ , intensité relative) 486 (MNa<sup>+</sup>)

## RÉFÉRENCES ET NOTES

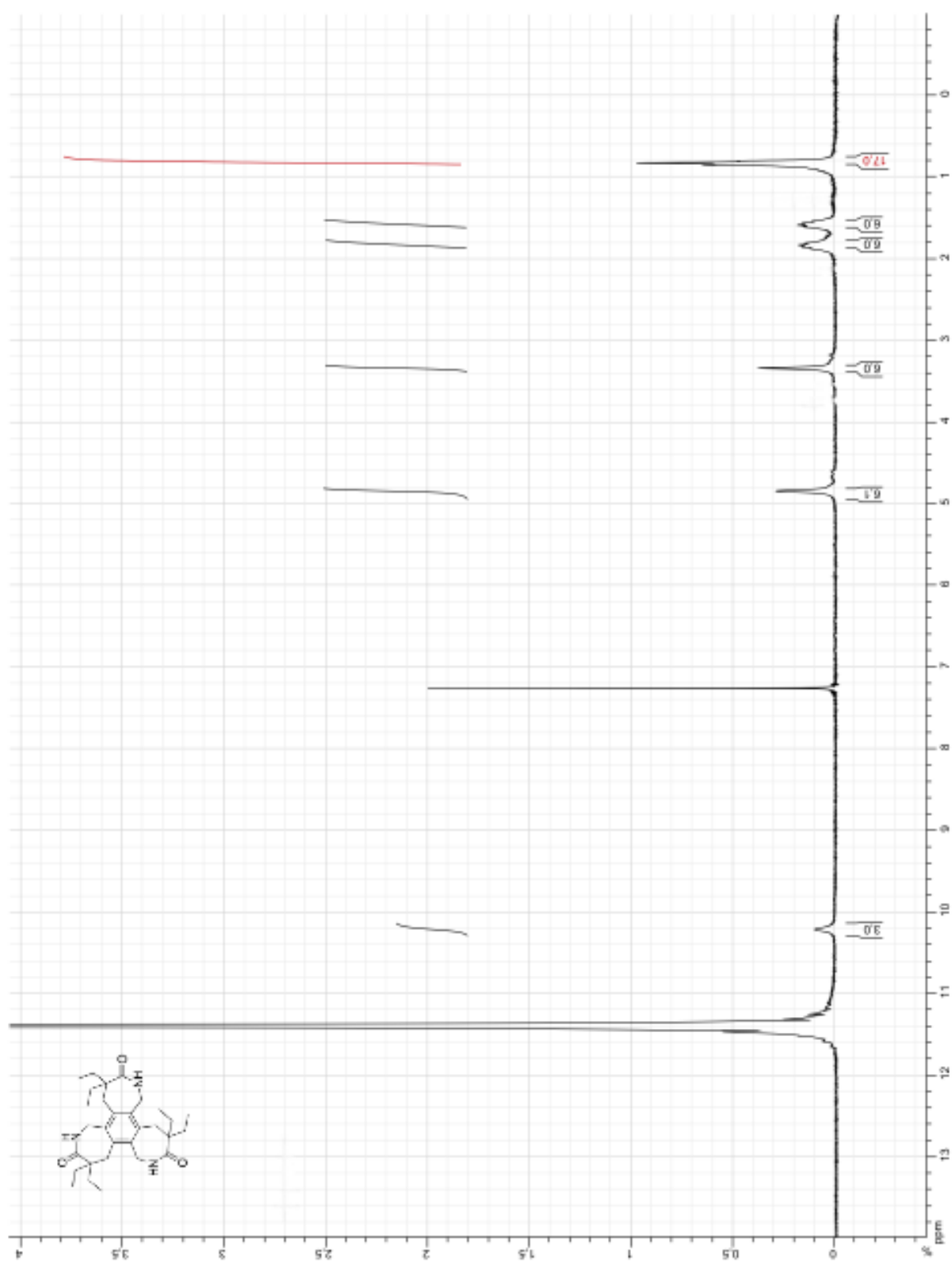


## ANNEXE 1 : SPECTRES DE RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE DES PROTONS

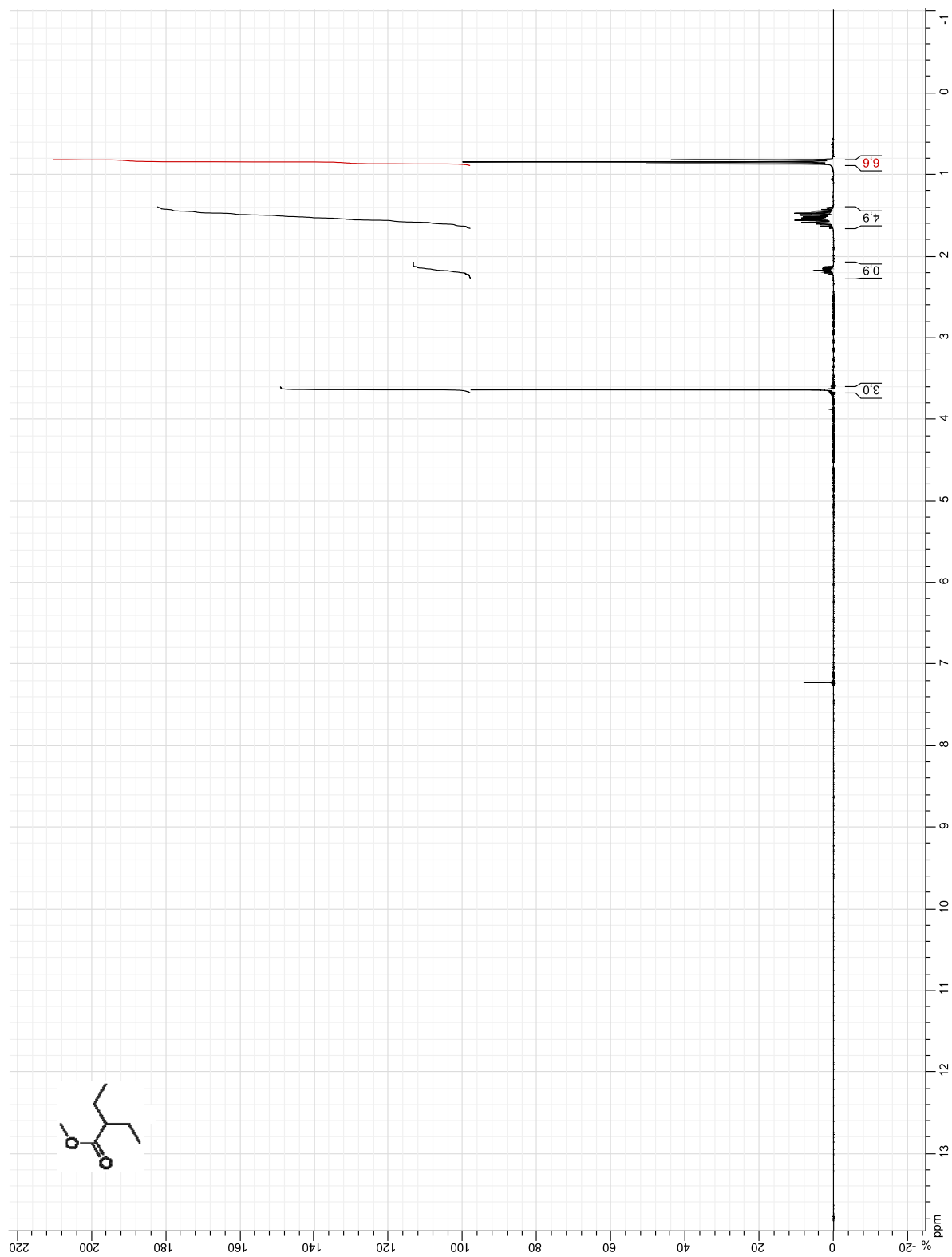
**1,3,5-tris(bromométhyl)-2,4,6-triméthylbenzène (2)**



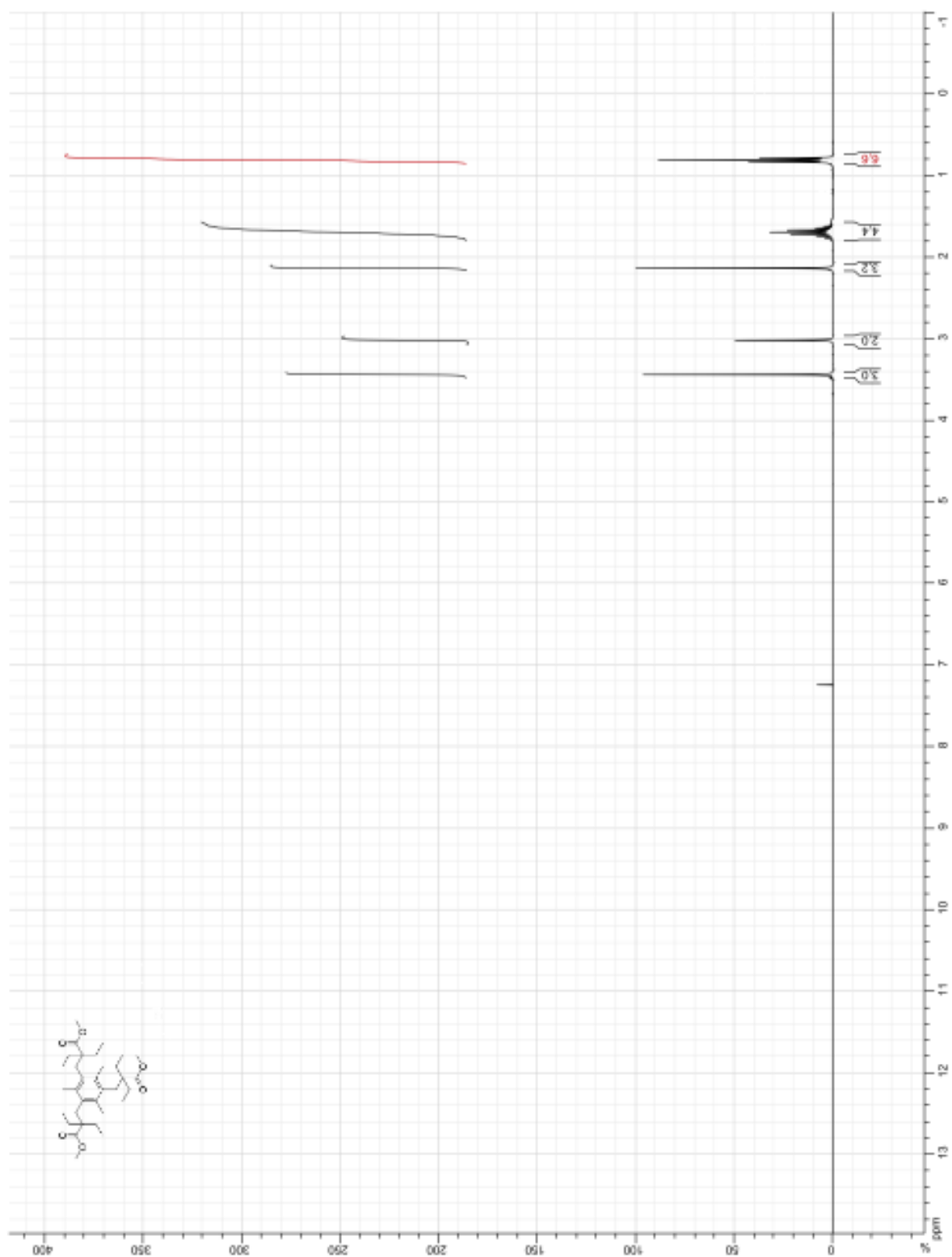
# Calypso (20)



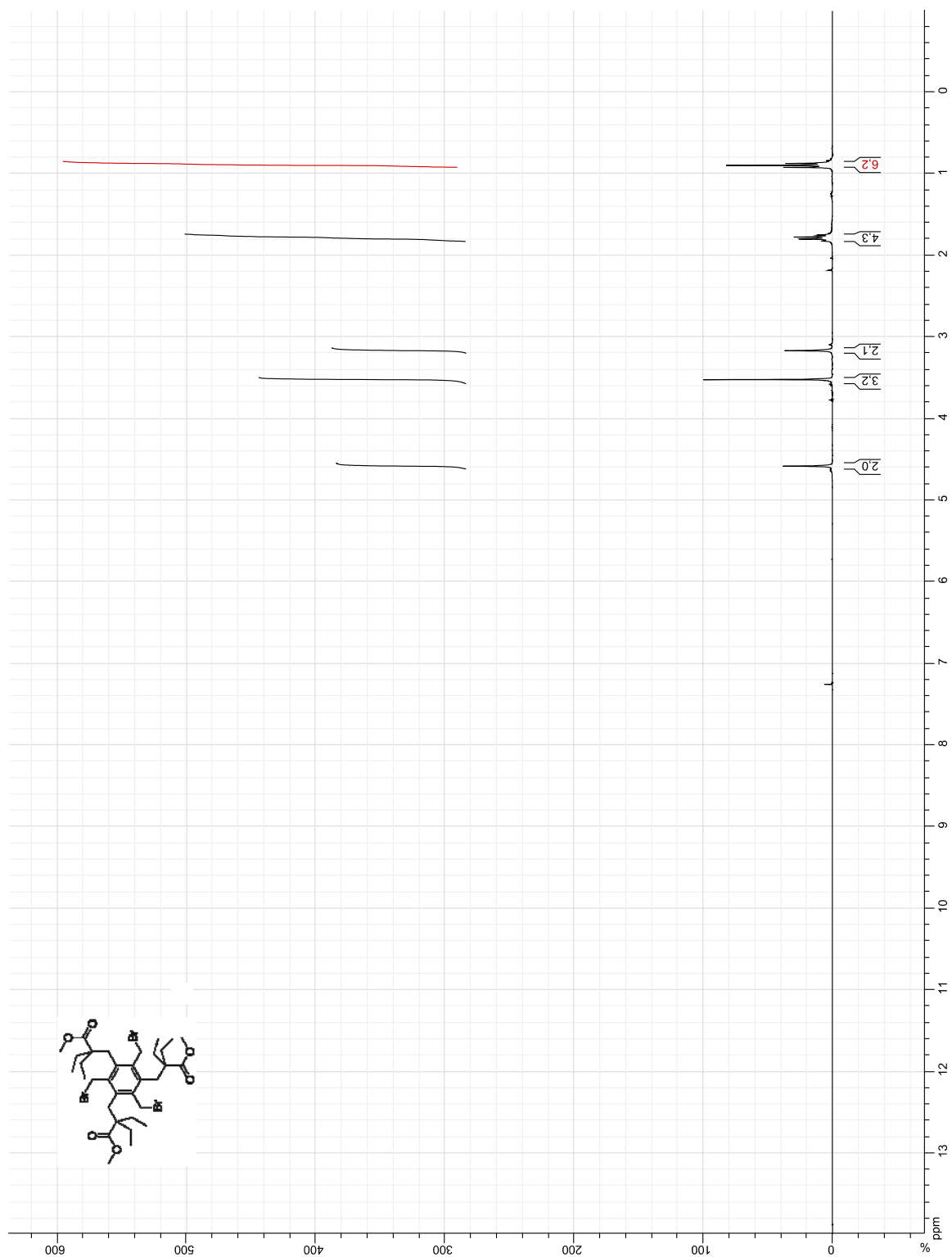
## 2-éthylbutanoate de méthyle (22)



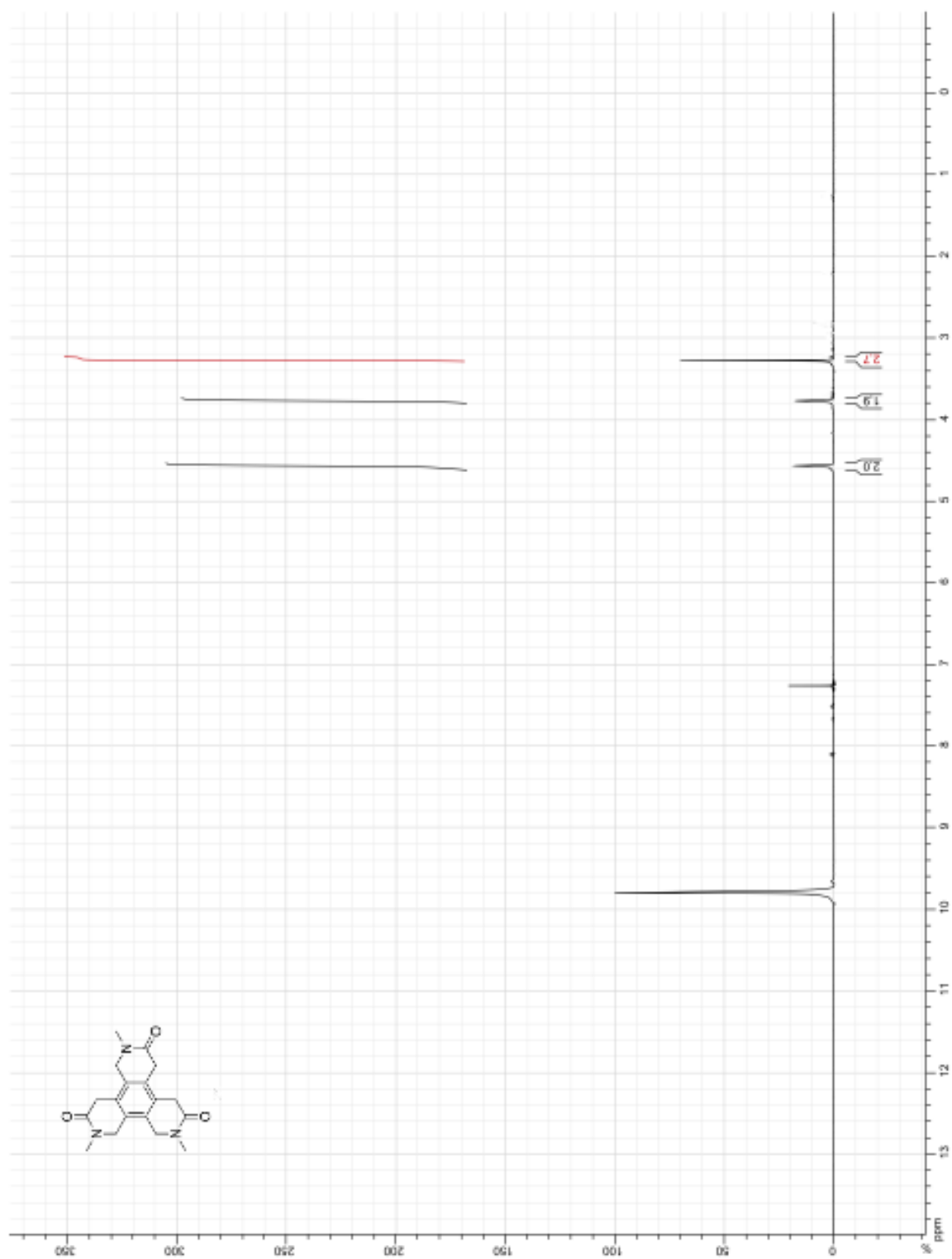
### Trialkyl (23)



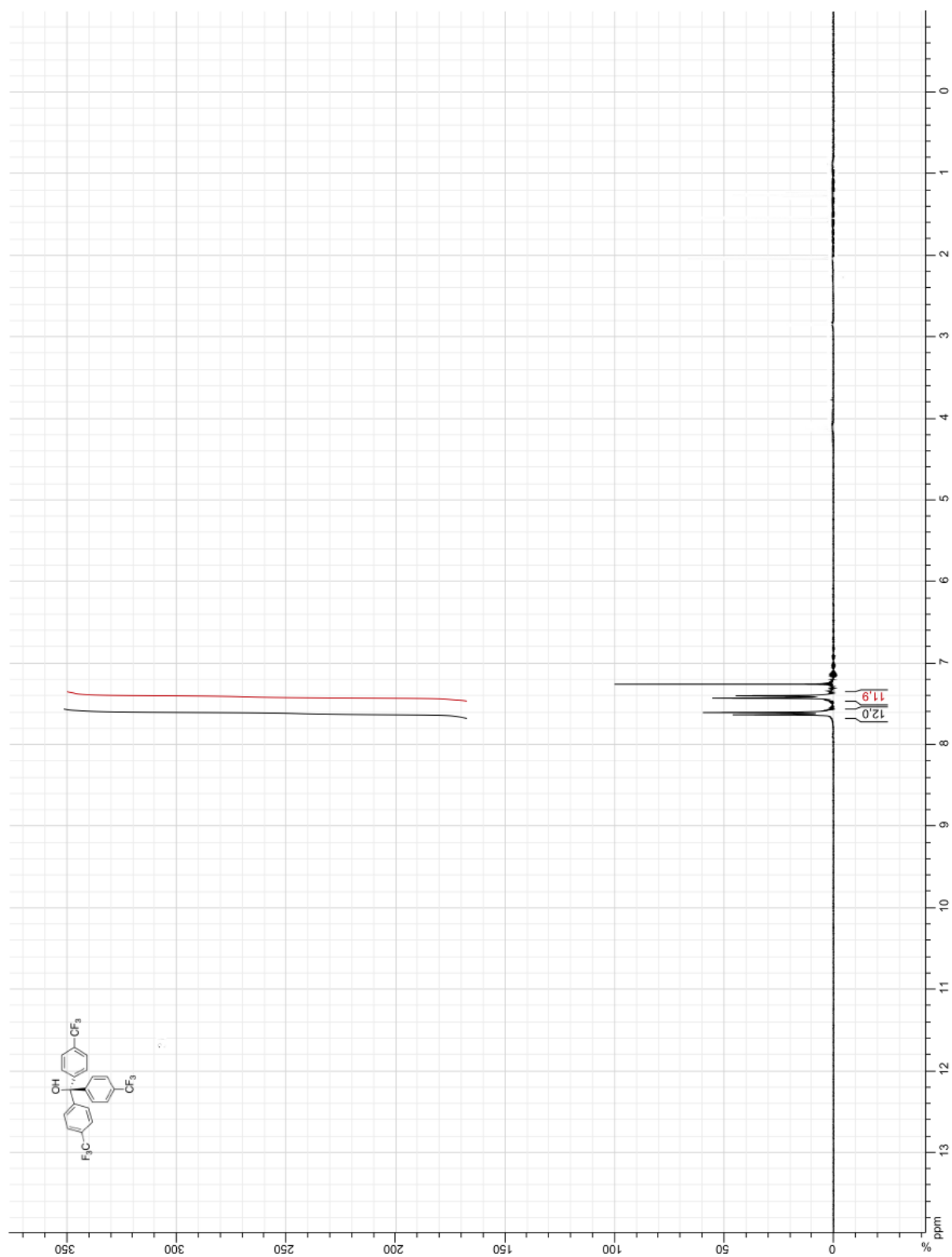
## Trialkylbromure (24)



**Pandore (28)**

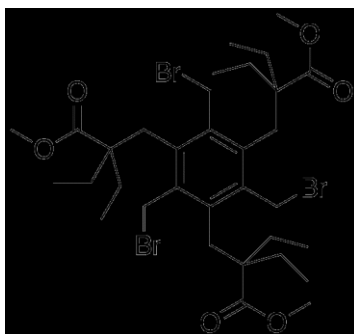


# **Trityl-OH (31)**

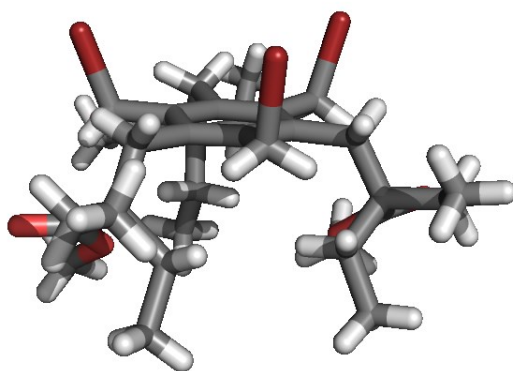




## ANNEXE 2 : COORDONNÉES DE DIFFRACTION DES RAYONS-X DU COMPOSÉ 24



Composé 24



Cristal obtenu du composé 24

Paramètres	Données correspondantes
Méthode de recristallisation	Diffusion d'éther dans une solution <b>24</b> dans le CH <sub>3</sub> Cl
Formule moléculaire	C <sub>33</sub> H <sub>51</sub> Br <sub>3</sub> O <sub>6</sub>
Poids moléculaire	783.4
$T$ [K]	293
$\lambda$ [Å]	1.54176
Système cristallin	Monoclinique
Groupe d'espace	$P2_1/m$
$a$ [Å]	7.980 (16)
$b$ [Å]	33.960 (4)
$c$ [Å]	13.491 (3)
$\alpha$ [°]	90)
$\beta$ [°]	101.33 (16)
$\gamma$ [°]	90
$V$ [Å <sup>3</sup> ]	3584.7 (11)
$Z$	4
$\rho_{\text{calcd}}$ [g.cm <sup>-3</sup> ]	1.452
$\mu$ [mm <sup>-1</sup> ]	4.488
F(000)	1608.0
$\theta$ Range (°)	4.28-70.02
Index ranges	$-5 \leq h \leq 9, -7 \leq k \leq 41, -12 \leq l \leq 16$
Collected reflections	6818
$R$ indices (all data)	$R1=0.1131 ; wR2=0.3806$

<sup>1</sup> Genèse 11 :4

<sup>2</sup> Babel Tower <http://www.fwb21.com/2011/12/06/the-tower-of-babel-redeemed/> (consulté le 28 novembre 2012).

<sup>3</sup> Athenes Acropole <http://www.horizon-virtuel.com/monuments-athenes.htm> (consulté le 28 novembre 2012).

<sup>4</sup> The palm islands Dubaï real estate [http://older.notelay.com/articles/places/the\\_palm\\_islands/](http://older.notelay.com/articles/places/the_palm_islands/) (consulté le 28 novembre 2012).

- 
- <sup>5</sup> Basilique Basile le bienheureux <http://chroniquesduvastemonde.com/pays/russie/> (consulté le 28 novembre 2012).
- <sup>6</sup> Hammond, M. L. In *Handbook of thin film deposition processes and thechniques: principles, methods, equipment and applications*; Seshan, K., Ed.; 2001; pp. 45–126.
- <sup>7</sup> Meyer, C. D.; Forgan, R. S.; Chichak, K. S.; Peters, A. J.; Tangchaivang, N.; Cave, G. W. V.; Khan, S. I.; Cantrill, S. J.; Stoddart, J. F. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2010**, *16*, 12570–81.
- <sup>8</sup> Nikseresht, I. *Démocrite, Platon et la physique des particules élémentaires*; 2007; p. 328.
- <sup>9</sup> Lehn, J. *Nobel Lectures* **1987**, 444–491.
- <sup>10</sup> Cram, D. J. *Science* **1988**, *240*, 760–767.
- <sup>11</sup> Pedersen, C. J. *Science* **1988**, *241*, 536–541.
- <sup>12</sup> Lehn, J. *Journal of Inclusion Phenomena* **1988**, *6*, 351–396.
- <sup>13</sup> Liu, R.; Lai, Y.; He, B.; Li, Y.; Wang, G.; Chang, S.; Gu, Z. *International journal of nanomedicine* **2012**, *7*, 5249–58.
- <sup>14</sup> Lehn, J. *La chimie supramoléculaire: Concepts et perspectives*; De Boeck.; Paris, 1997; p. 273.
- <sup>15</sup> Cram, D. J. *Science* **1988**, *240*, 760–767.
- <sup>16</sup> a) Hof, F.; Rebek, J. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2002**, *99*, 4775–4777. b) Lehn, J. *Science* **1993**, *260*, 1762.
- <sup>17</sup> Serpell, C. J.; Kilah, N. L.; Costa, P. J.; Félix, V.; Beer, P. D. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2010**, *49*, 5322–6.
- <sup>18</sup> Serpell, C. J.; Kilah, N. L.; Costa, P. J.; Félix, V.; Beer, P. D. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2010**, *49*, 5322–6.
- <sup>19</sup> Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*; Wiley, Ed.; 2nd ed.; West Sussex, 2009; p. 970.
- <sup>20</sup> Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*; Wiley, Ed.; 2nd ed.; West Sussex, 2009; p. 970.
- <sup>21</sup> Desiraju, G. R. *Accounts of chemical research* **2002**, *35*, 565–73.

- 
- <sup>22</sup> Steed, J. W.; Atwood, J. L. *Supramolecular Chemistry*; Wiley, Ed.; 2nd ed.; West Sussex, 2009; p. 970.
- <sup>23</sup> a) Wolters, L. P.; Bickelhaupt, F. M. *ChemistryOpen* **2012**, *1*, 96–105. b) Metrangolo, P.; Meyer, F.; Pilati, T.; Resnati, G.; Terraneo, G. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2008**, *47*, 6114–27.
- <sup>24</sup> Hunter, C. a.; Lawson, K. R.; Perkins, J.; Urch, C. J. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **2001**, 651–669.
- <sup>25</sup> pi stacking <http://www.rsc.org/chemistryworld/News/2011/July/08071102.asp> (consulté le 14 janvier 2013).
- <sup>26</sup> a) Casnati, A.; Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Resnati, G.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2009**, *15*, 7903–12. b) Rebek, J. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **1996**, *35*, 1326. c) Mogck, O.; Böhmer, V.; Vogt, W. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8489–8496.
- <sup>27</sup> Mogck, O.; Böhmer, V.; Vogt, W. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8489–8496.
- <sup>28</sup> Rebek, J. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **1996**, *35*, 1326.
- <sup>29</sup> Rebek, J. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **1996**, *35*, 1326.
- <sup>30</sup> Tokunaga, Y.; Rebek, J. *Journal of American Chemical Society* **1998**, *120*, 66–69.
- <sup>31</sup> Tokunaga, Y.; Rebek, J. *Journal of American Chemical Society* **1998**, *120*, 66–69.
- <sup>32</sup> Rebek, J. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2005**, *44*, 2068 – 2078.
- <sup>33</sup> Lücking, U.; Tucci, F. C.; Rudkevich, D. M.; Rebek, J. *Journal of American Chemical Society* **2000**, *122*, 8880–8889.
- <sup>34</sup> Lücking, U.; Tucci, F. C.; Rudkevich, D. M.; Rebek, J. *Journal of American Chemical Society* **2000**, *122*, 8880–8889.
- <sup>35</sup> Platon polyèdres [http://www.amicollege.com/math/balade/platon\\_1.php?id=0anzghq8xb](http://www.amicollege.com/math/balade/platon_1.php?id=0anzghq8xb) (consulté le 5 décembre 2012).
- <sup>36</sup> Baillargeon, P. Conception, synthèse et caractérisation d'assemblages supramoléculaires stabilisés par ponts hydrogènes: nanotubes organiques et capsules moléculaires, Université de Sherbrooke, 2008, p. 424.
- <sup>37</sup> a) Schalley, C. a.; Martín, T.; Obst, U.; Rebek, J. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 2133–2138. b) Schalley, C. A.; Rivera, J. M.; Martín, T.; Santamaria, J.; Siuzdak, G.; Rebek Jr, J. *European chemistry Journal* **1999**, 1325–1331.

- 
- <sup>38</sup> Berger, R.; Resnati, G.; Metrangolo, P.; Weber, E.; Hulliger, J. *Chemical Society reviews* **2011**, *40*, 3496–508.
- <sup>39</sup> Gladysz, J. A.; Jurisch, M.; Nmr, M. Á.; Partition, Á.; Solubilities, Á. R. Á. In *Topics in current chemistry*; 2012; pp. 1–19.
- <sup>40</sup> da Costa, R. C.; Hampel, F.; Gladysz, J. A. *Polyhedron* **2007**, *26*, 581–588.
- <sup>41</sup> Jang, S. S.; Blanco, M.; Goddard III, W. A. *Macromolecules* **2003**, *36*, 5331–5341.
- <sup>42</sup> Gladysz, J. A.; Jurisch, M.; Nmr, M. Á.; Partition, Á.; Solubilities, Á. R. Á. In *Topics in current chemistry*; 2012; pp. 1–19.
- <sup>43</sup> Knunyants, I. L.; Kocharyan, S. T.; Rokhlin, E. M. *Institute of heteroorganic compounds, academy of sciences of the USSR* **1966**, 1008–1012.
- <sup>44</sup> Knunyants, I. L.; Kocharyan, S. T.; Rokhlin, E. M. *Institute of heteroorganic compounds, academy of sciences of the USSR* **1966**, 1008–1012.
- <sup>45</sup> Uneyama, K.; Katagiri, T.; Amii, H. *Accounts of chemical research* **2008**, *41*, 817.
- <sup>46</sup> Ishikawa, N.; Yokozawa, T. *Bulletin of chemical society of Japan* **1983**, *56*, 724–726.
- <sup>47</sup> Rebek, J. *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2005**, *44*, 2068 – 2078.
- <sup>48</sup> Baillargeon, P. Conception, synthèse et caractérisation d'assemblages supramoléculaires stabilisés par ponts hydrogènes: nanotubes organiques et capsules moléculaires, Université de Sherbrooke, 2008, p. 424.
- <sup>49</sup> Glatter, O.; Kratky, O. *Small angle X-ray scattering*; Academic Press Inc.: Londres, 1982; p. 267.
- <sup>50</sup> An Introduction to SEMs [http://ncnc.engineering.ucdavis.edu/pages/equipment/Introduction\\_to\\_SEM.pdf](http://ncnc.engineering.ucdavis.edu/pages/equipment/Introduction_to_SEM.pdf) (consulté le 19 décembre 2012).
- <sup>51</sup> Scanning electron microscopy <http://www-archive.mse.iastate.edu/microscopy/path2.html> (consulté le 18 novembre 2012).
- <sup>52</sup> Thibeault, D.; Auger, M.; Morin, J.-F. *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, *2010*, 3049–3067.
- <sup>53</sup> HIV Capsid [http://www.mcb.uct.ac.za/tutorial/basic\\_virion\\_constituents.htm](http://www.mcb.uct.ac.za/tutorial/basic_virion_constituents.htm) (consulté le 10 janvier 2013).
- <sup>54</sup> Thibeault, D.; Auger, M.; Morin, J.-F. *European Journal of Organic Chemistry* **2010**, *2010*, 3049–3067.
- <sup>55</sup> HOMÈRE, L'Odyssée

---